

MARIO AUGUSTO SILVEIRA BUENO PIOTTO

**DISCORDÂNCIA NOS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS PRÉ E PÓS-
OPERATÓRIOS NAS PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DO
ENDOMÉTRIO**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
De Medicina para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.

SÃO PAULO
2019

Piotto, Mario Augusto Silveira Bueno

Discordância nos diagnósticos histopatológicos pré e pós-operatórios nas pacientes com adenocarcinoma do endométrio / Mario Augusto Silveira Bueno Piotto. –São Paulo, 2019~~8~~.

78~~65~~ f.

Tese (~~Mestrado~~Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação do Departamento de Ginecologia.

Título em inglês: Discordance of preoperative and postoperative histopathologic diagnoses in patients with endometrial adenocarcinoma.

Descritores: 1. Câncer _do endométrio. 2.Diagnóstico Histopatológico. 3. Método diagnóstico. 4.Cirurgia câncer do endométrio

MARIO AUGUSTO SILVEIRA BUENO PIOTTO

**DISCORDÂNCIA NOS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS PRÉ E PÓS-
OPERATÓRIOS NAS PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DO
ENDOMÉTRIO**

Orientador:

Prof. Dr. Sérgio Mancini Nicolau

Coorientador:

Prof. Dr. Gustavo -Rubino de Azevedo Focchi

SÃO PAULO

20198

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
Departamento de Ginecologia

**DISCORDÂNCIA NOS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS PRÉ E PÓS-
OPERATÓRIOS NAS PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DO
ENDOMÉTRIO**

Orientador:

Prof. Dr. Sérgio Mancini Nicolau

Chefe do Departamento de Ginecologia:

Prof. Dr. M arair Gracio Ferreira Sartorian~~oel João Batista Castelo Girão~~

Coordenador do Programa de Pós-graduação:

Prof. Dr. Afonso Celso Pinto~~de~~ Nazário

**DISCORDÂNCIA NOS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS PRÉ E PÓS-
OPERATÓRIOS NAS PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DO
ENDOMÉTRIO**

PRESIDENTE DA BANCA:

Prof. Dr. Sérgio Mancini Nicolau

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr.

~~Prof. Dr.~~

~~Profa. Dra.~~

Wagner José Gonçalves

Prof. Dr. Antonio Fernandes Moron

Prof. Dr. Gustavo Rubino de Azevedo Focchi

Prof. Dr. Levon Badiglian Filho

SUPLENTE:

_____ Prof. Dr. Renato Moretti Marques

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Mario Piotto (in memoriam) e Silseia Padilha S B Piotto por serem meu exemplo de vida; dedicados, amorosos e corretos.

À minha esposa, Luana Brito de Oliveira Souza Piotto, que compartilhou e apoiou as dificuldades deste processo, estimulando e incentivando a cada dia.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Sérgio Mancini Nicolau, minha eterna gratidão pelos ensinamentos e oportunidades ao longo desta trajetória. Além da amizade e convívio durante todos esses anos.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Gustavo Focchi, sempre estar disponível em todos os momentos para discutir os casos e rever as lâminas com dedicação, e amizade em todos os momentos.

À Disciplina de Ginecologia e ao Setor de Ginecologia oncológica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, pelo acolhimento, aprendizado e por ser referência de equipe unida voltada ao crescimento de todos.

AGRADECIMENTOS

A todas as pacientes que passaram em consulta no ambulatório de ginecologia oncológica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; colaboraram e irão colaborar para o aprimoramento e avanço dos trabalhos e ensino de todos os funcionários do setor.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Sérgio Mancini Nicolau e ao meu coorientador e amigo Prof. Dr. Gustavo Focchi meus agradecimentos mais sinceros.

Ao meu professor e amigo Prof. Dr. Wagner José Gonçalves.

Aos meus amigos Dr. Renato Moretti Marques e Dra. Andressa Severino Teixeira.

Todos os residentes e pós-graduando do setor de ginecologia oncológica.

Ao CNPQ pelo auxílio e confiança disponibilizando apoio financeiro para a realização desse e muitos outros projetos, fomentando o ensino e pesquisa em todo território nacional; e todos os funcionários da disciplina de Ginecologia, setor de ginecologia oncológica e do Hospital São Paulo que participaram nesse projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS..... 9

LISTA DE TABELAS 10

LISTA DE FIGURAS 12

RESUMO 13

ABSTRACT 14

1. INTRODUÇÃO 15

2. OBJETIVOS 16

3. MATERIAIS E MÉTODOS 23

4. RESULTADOS 24

27

5. DISCUSSÃO

4~~25~~

6. CONCLUSÃO

.....4~~85~~1

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....

4~~95~~2

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

6~~25~~

ANEXO B – ARTIGO CIENTÍFICO 64

LISTA DE ABREVIATURAS

IC Intervalo de Confiança

IMC Índice de Massa Corpórea

LNF Linfonodos

OR Odds Ratio ou Razão de Chances

RM Ressonância Magnética

TC Tomografia Computadorizada

AdenoCA G1 Adenocarcinoma tipo endometrióide grau histológico 1

AdenoCA G2 Adenocarcinoma tipo endometrióide grau histológico 2

AdenoCA G3 Adenocarcinoma tipo endometrióide grau histológico 3

AdenoCATipo 2 Adenocarcinoma de endométrio tipo 2 (adenocarcinoma

endometrióide grau histológico 3, adenocarcinoma de endométrio

indiferenciado, adenocarcinoma de endométrio tipo seroso e adenocarcinoma

de endométrio tipo células claras)

AdenoCA baixo grau Adenocarcinoma endometriode G1 e G2

AdenoCA alto grau Adenocarcinoma endometriode G3, indiferenciado,

células claras e serosos.

TSG Tempo de Sobrevida Global

USTV Ultrassonografia Transvaginal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estadiamento do câncer do endométrio de acordo com a classificação FIGO e TNM

.....1920

Tabela 2. Tabela descritiva das pacientes do estudo com adenocarcinoma do endométrio

279

Tabela 3. Tabela de comprometimento linfonodal

.....2830

Tabela 4. Tabela descritiva do número de linfonodos comprometidos / retirados individualizados por paciente

.....2931

Tabela 5. Métodos diagnósticos303

Tabela 6. Cirurgia

.....303

Tabela 7. Estadiamento

.....314

Tabela	8.	Sobrevida	e	desfecho
			314

Tabela	9.	Cruzamento de dados diagnósticos pré e pós-operatórios
	325

Tabela	10.	Cruzamento de dados diagnóstico pré e pós-operatórios (agrupando hiperplasia atípica e adenocarcinoma G1)
	347

Tabela	11.	Tempo x Comprometimento dos linfonodos
	 369

Tabela	12.	GEE (Generalized Estimating Equation)
	 369

Tabela	13.	<u>M</u>Tempo x método diagnóstico
	 3841

Tabela	14.	GEE (Generalized Estimating Equation)
	 3942

Tabela	15.	Sobrevida (Tabela cura / 60 meses de seguimento)
		403

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. mapa do Brasil com as incidências estimadas para cada 100 mil mulheres por estado da federação.....167

Figura 2. Diagnósticos pré e pós-operatórios 336

Figura 3. Diagnósticos pré e pós-operatórios (agrupando hiperplasia com atipia e G1) 358

Figura 4. Diagnósticos de comprometimento de linfonodos e tempo 3740

Figura 5. Diagnósticos de acordo com o método

3942

Figura 6. Cura (60 meses *follow-up*)

414

RESUMO

Piotto, M. A. S. B. Discordância do diagnóstico histopatológico pré-operatório e pós-operatório nas pacientes com adenocarcinoma do endométrio / Mario Augusto Silveira Bueno Piotto – São Paulo, 201948.

DISCORDÂNCIA NOS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS NAS PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DO ENDOMÉTRIO

Objetivo: Este estudo deseja avaliar a discordância dos diagnósticos histopatológicos pré e pós-operatórios, correlacionando-os com os métodos diagnósticos, estadiamento e o impacto na conduta cirúrgica (análise de linfonodos) e na sobrevida das pacientes com adenocarcinomas do endométrio. **Materiais e Métodos:** Foram estudadas 62 pacientes, retrospectivamente, de 2002 a 2011, operadas por câncer do endométrio no Hospital São Paulo (hospital universitário da Universidade Federal de São Paulo). Os resultados pré-operatórios foram comparados com diagnósticos nas peças cirúrgicas (úteros). **Resultados:** Observou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0081$) nos diagnósticos pré-operatório e pós-operatório; a maior parte das diferenças ocorreram com avanço no grau histopatológico do diagnóstico (sete pacientes com doença de baixo grau passaram para alto grau) e apenas uma paciente recebeu diagnóstico inverso após essas s-revisões. Estudando o comprometimento dos linfonodos pelo cálculo obtivemos um $p = 0,00080$ mostrando uma importante relação com a doença de alto grau. Não obtivemos relação estatística significativa na comparação com o método diagnóstico e com a sobrevida das pacientes; embora tenha se encontrado uma relação estatística da sobrevida global com tipo histológico do tumor. **Conclusão:** Com esses resultados, conclui-se que não se deve apenas utilizar o grau histopatológico pré-operatório para se abdicar de realizar a linfadenectomia nas pacientes com câncer do endométrio e pacientes que possuem o diagnóstico histopatológico pós-operatório de baixo grau possuem uma sobrevida e intervalo livre doença maior que as demais pacientes.

Descritores: 1. Câncer do endométrio. 2. Diagnóstico Histopatológico. 3. Método diagnóstico. 4. Cirurgia câncer do endométrio

ABSTRACT

Piotto, M. A. S. B. Discordance of preoperative and postoperative histopathological diagnoses in patients with endometrial adenocarcinoma / Mario Augusto Silveira Bueno Piotto. - São Paulo, 2018.

Objective: This study aims to evaluate the disagreement of pre and postoperative histopathologic diagnoses, correlating them with diagnostic methods, staging and the impact on surgical management (lymph node analysis) and survival of patients with endometrial adenocarcinomas. **Materials and Methods:** Sixty two patients operated for endometrial cancer at Hospital São Paulo (the hospital of the Federal University of São Paulo) were retrospectively studied, from 2002 to 2011 . The preoperative histologic diagnoses of these patients were compared with the analyzes performed on the surgical specimen (uterus). **Results:** A statistically significant difference ($p = 0.0081$) of the pre and postoperative diagnoses was shown; most of the differences occurred with worsening of the diagnosis (seven patients with low-grade disease became high-grade) and only one patient was better diagnosed after these examinations. Studying the involvement of the lymph nodes by the calculation we obtained a $p = 0.00080$, showing an important relation with the disease of high degree. We did not obtain a statistically significant relationship in the comparison of the pre and postoperative diagnoses with the diagnostic method and the patients survival; although it presented a statistical relation of the global survival with histological type of the tumor. **Conclusion:** With these results, we concluded that we should not only use the pre-operative histopathological grade to abstain from doing lymphadenectomy in patients with low- or high-grade endometrial cancer and patients who have the low-grade postoperative histopathologic diagnosis have a longer survival and free disease interval than the other patients.

Keywords: Cancer of the endometrium. 2. Histopathological Diagnosis. 3. Diagnostic method. 4. Endometrial cancer surgery

1. INTRODUÇÃO

O Câncer do endométrio é doença de relevância crescente. Em todo o mundo no ano de 2016 a incidência foi de 288.387, representando a sétima posição entre as neoplasias malignas na mulher ⁽¹⁾.

Nos Estados Unidos, em 2016, estimou-se que seriam diagnosticados 60.050 novos casos e registrados 10.470 mortes por esta neoplasia, representando a 8ª causa de mortes por câncer entre as mulheres ⁽²⁾.

No Brasil, para o ano de 2016, estimaram-se 6.950 novos casos de câncer do corpo do útero com um risco estimado de 4 novos casos a cada 100 mil mulheres ⁽³⁾. A sobrevida livre de doença em cinco anos é de 90% nos estádios iniciais e menor do que 30% nos estádios mais avançados ⁽⁴⁾.

As incidências por 100 mil mulheres variam entre os Estados, variando de 1,76 a 3,17 nos locais com menor incidência até 5,66 a 12,16 onde as estimativas são maiores. A taxa estimada para o Estado de São Paulo no mesmo período é de 10,66 casos por cada 100 mil mulheres (Figura 1).

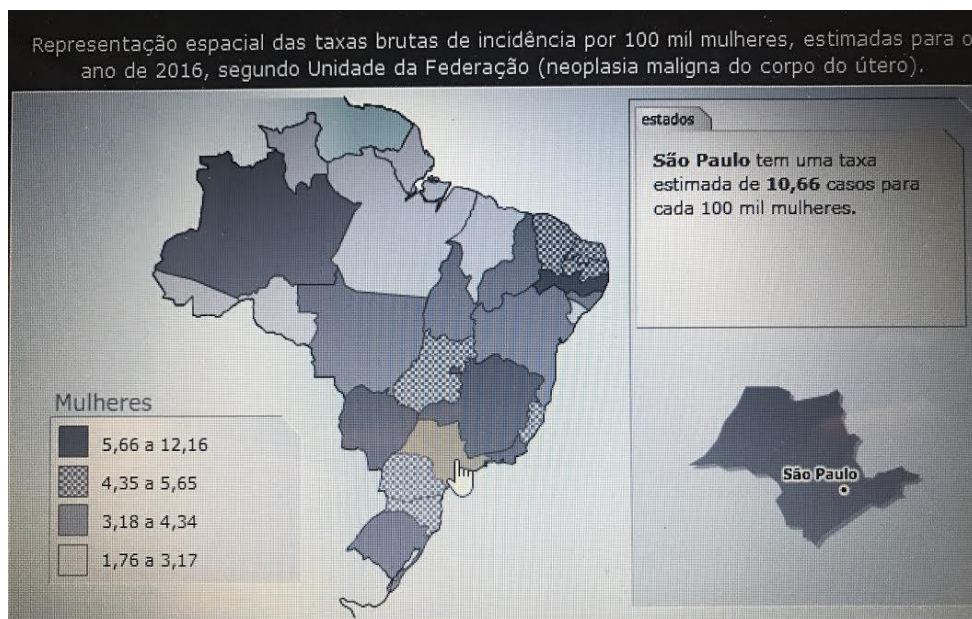


Figura 1

<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/mapa.asp?ID=26>

O sangramento vaginal anormal, seja na pré-menopausa ou na pós-menopausa, é o principal e mais precoce sintoma desta neoplasia ⁽⁵⁾. Por este motivo, o diagnóstico é feito geralmente nos estádios iniciais. Estima-se que em torno de 75%-80% dos casos de tumores do corpo do útero sejam diagnosticados em estágio clínico I (FIGO) ⁽⁶⁾. Sabe-se também que a neoplasia maligna do endométrio é mais comum em mulheres brancas do que nas negras e que nessas, o diagnóstico é realizado em estádios mais avançados ⁽⁷⁾.

Outro fator de risco bem conhecido do câncer do endométrio é a obesidade, principalmente em pacientes com índice de massa corpórea (IMC) maior que 30, chegando a quase 50% dos casos ^(8, 9); são basicamente duas as formas que a obesidade atua no endométrio, através do aumento de estrona ^(10,11) e através da lipólise que estimula alterações do endométrio ^(12, 13).

A ultrassonografia transvaginal é a principal ferramenta para a investigação das pacientes sintomáticas; já para pacientes assintomáticas, não há embasamento científico que justifique a instalação de programas de rastreamento para esta neoplasia ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

O diagnóstico do câncer do endométrio deve ser feito por biópsias endometriais antes de ser instituída a terapêutica. Dentre os métodos para obtermos as amostras endometriais destacam-se a cureta de aspiração de endométrio - Pipelle® (CooperSurgical®), a cureta de Novak, a histeroscopia e a curetagem uterina. A sensibilidade e a especificidade destes métodos diagnósticos são semelhantes ⁽¹⁷⁾. Devido ao menor custo e à redução do risco anestésico, os métodos ambulatoriais são considerados preferenciais ⁽¹⁸⁾. A biópsia por histeroscopia apresenta especificidade um pouco maior por ser realizada de forma dirigida ⁽¹⁹⁾.

O grau histológico do adenocarcinoma endometrial é um importante preditor para invasão miometrial do tumor e presença de metástases em linfonodos ^(20, 21). Os tumores pouco diferenciados, os adenocarcinomas de alto grau (G3), invadem com maior frequência o miométrio e se disseminam para os linfonodos pélvicos e aórticos ⁽²²⁾. Enquanto nos tumores de baixo grau a invasão linfonodal pélvica e aórtica é mais rara, principalmente nos estádios precoces (FIGO) onde a invasão miometrial é superficial ^(23, 24).

Outra classificação da doença maligna do endométrio realizado por Bokhman *et al.*, avalia as características clínicas e histopatológicas do câncer do endométrio e definiu um sistema conhecido como modelo dualístico ^(25, 26); essa divisão distingue a doença em dois grupos distintos: o tipo I, representado pelo adenocarcinoma endometrióide de baixo grau (G1 e G2), mais frequente

e de melhor prognóstico, com fisiopatologia baseada no hiperestrogenismo, e o tipo II, representado pelo adenocarcinoma seroso, de células claras e endometrióide pouco diferenciado, de pior prognóstico ⁽²⁷⁾ .

A padronização do tratamento cirúrgico pela FIGO vem sendo questionada nos tumores restritos ao corpo uterino. Estudos recentes e de grande impacto demonstraram que a linfadenectomia sistemática nas pacientes com tumores iniciais não só não teria impacto na sobrevida como também aumentaria a morbidade do tratamento ⁽²⁸⁻³⁰⁾. Entretanto, um dos pontos críticos desta discussão se refere à concordância do diagnóstico histológico entre a biópsia inicial e na peça da histerectomia. É de fundamental importância para a correta programação cirúrgica a informação fidedigna do tipo e do grau histológico da amostra endometrial para decisão individualizada da realização ou não da linfadenectomia nos tumores iniciais ^(23, 24 e 31).

O estadiamento preconizado, desde 1988, pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) é cirúrgico e realizado por meio da análise histológica das peças de histerectomia com anexectomia bilateral acrescido ou não da avaliação linfonodal pélvica e peri-aórtica ⁽²⁴⁾. Esses critérios foram revisados e modificados em 2009 (Tabela 1) sendo então melhor correlacionados com o prognóstico e a sobrevida dessas pacientes ⁽³²⁾.

Tabela 1: Estadiamento do câncer do endométrio de acordo com a classificação FIGO e TNM.

Características do tumor primário (T)		
TNM(T)	FIGO	Achados cirúrgicos e patológicos
pT1	I	Tumor confinado ao corpo uterino
pT1a	IA	Tumor infiltrando endométrio, endocérvice até a metade interna do miométrio <u>(menor 50%)</u>
pT1b	IB	Tumor infiltrando <u>metade ou mais da metade da</u> espessura miometrial <u>(maior ou igual 50%)</u> sem acometer o estroma cervical
pT2	II	Tumor infiltrando o estroma cervical
pT3a	IIIA	Tumor acometendo a serosa uterina e/ou os anexos
pT3b	IIIB	Tumor acometendo a vagina e/ou os paramétrios
pT4	IVA	Tumor invade mucosa de bexiga ou reto

Linfonodos regionais (N)		
TNM	FIGO	Achados cirúrgicos e patológicos
N1	IIIC1	Acometimento de linfonodos pélvicos
N2	IIIC2	Acometimento de linfonodos periaórticos, com ou sem linfonodos pélvicos positivos

Metástases (M)		
TNM	FIGO	Achados cirúrgicos e patológicos
M1	IVB	Metástases à distância (linfonodos inguinais e doença intraperitonal, pulmão, fígado e ossos)

Uma das principais etapas do estadiamento cirúrgico desta doença é a linfadenectomia. Os linfonodos pélvicos representam o principal sítio de metástases em tumores do endométrio confinados ao útero, com taxas variando de 5% a 18% ⁽³³⁻³⁹⁾. Estima-se que a sobrevida de pacientes com carcinoma do endométrio com comprometimento dos linfonodos seja de 44% a 52% ⁽⁴⁰⁾. Entretanto, a linfadenectomia não é isenta de riscos, pois apresenta aumento do tempo cirúrgico, da perda sanguínea e complicações peri-operatórias ⁽⁴¹⁻⁴²⁾.

Estudos demonstraram que os diagnósticos encontrados nas biópsias pré-operatórias podem variar em relação aos achados nas peças de histerectomias ^(24, 43 e 44). Estudo publicado em 1989 mostrou que em 19 (28%) das 68 pacientes estudadas, o grau histológico na histerectomia foi diferente do encontrado no pré-operatório. Em sete, (13%) das 52 pacientes de “bom prognóstico” na biópsia pré-operatória, a histerectomia revelou um grau histológico maior. A maior concordância encontra-se entre os tumores com grau arquitetural 3 independentemente do tipo de biópsia, idade da paciente, intervalo entre a biópsia/histerectomia ou ainda quando o mesmo patologista analisa ambas as amostras ⁽⁴⁵⁾.

Na literatura temos algumas informações relevantes sobre essas diferenças pré-operatórias e pós-operatórias. Huang GS e colaboradores observaram que a curetagem e o diagnóstico por Pipelle® são sensíveis e possuem uma acurácia boa para o diagnóstico de tumores do endométrio de alto grau, incluindo tumores não endometrióides ⁽⁴⁶⁾.

Já, ao contrário, Batista *et al* mostraram não ser confiável utilizar apenas o achado pré-operatório como fator preditivo para realizar uma cirurgia

conservadora (sem linfadenectomia); ou seja, em apenas aproximadamente 67,2% e 66,7%, respectivamente sensibilidade e especificidade, dos casos confirmaram o grau histológico 1 na peça cirúrgica e diagnosticado na biópsia pré-operatória; considerando todos os graus o valor estatístico de kappa calculado foi fraco ($k=0,221$ com 95% de índice de confiança ⁽⁴⁷⁾).

Em 2016 foi publicada revisão, que sugere que o diagnóstico pré-operatório (com Pipelle ou histeroscopia) é limitado para determinar o tipo e grau histológicos no câncer do endométrio e outras avaliações são necessárias para melhor caracterizar o grupo de risco ⁽⁴⁸⁾; esse estudo mostrou que ambos os métodos têm uma acurácia limitada em avaliar o tipo e grau histológicos com 20% de subestadiamento interferindo assim no manejo inicial dessas pacientes.

Estudo recente (2017) mostra também que utilizar o diagnóstico histológico pré-operatório como único método de avaliação de extensão da cirurgia deve ser cauteloso sob o risco de fazer um subestadiamento ⁽⁴⁹⁾; 166 pacientes (com idade média de 64,6 anos) distribuídos 37,1% AdenoCA G1, 35,7% AdenoCA G2 e 27,1% AdenoCA G3 com taxas de concordância de 61,5%, 56% e 78,9% respectivamente. O coeficiente completo kappa do estadiamento FIGO é de 0,46, não tendo importância estatística nas variáveis dos estudos, exceto com biópsias grau 3 ($p = 0,040$).

A divergência encontrada na literatura, entre os diagnósticos pré-operatórios e pós-operatórios, nos estimulou a pesquisar em nosso hospital universitário os diagnósticos histopatológicos pré e pós-operatórios, correlacionando com os métodos diagnósticos, estadiamento e o impacto na

conduta cirúrgica e na sobrevida das pacientes com adenocarcinomas do endométrio.

2. OBJETIVOS

2.1 Primários

- Avaliar a discordância histopatológica endometrial nas biópsias pré e pós-operatórias correlacionando-a com os diferentes métodos diagnósticos;

2.2 Secundários

- Comparar os métodos diagnósticos pré-operatórios e os resultados histopatológicos na peça cirúrgica;
- Correlacionar o diagnóstico histológico pré-operatório com a conduta cirúrgica adotada (estudo dos linfonodos);
- Avaliar a sobrevida das pacientes estudadas.

~~3.~~ MATERIAIS E MÉTODOS

3.

3.1 Casuística e desenho do estudo

Este projeto de pesquisa foi submetido e aprovado à análise das Comissões de Ética em Pesquisa (CEP) parecer número 103266 da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

O presente estudo tem natureza retrospectiva, portanto as pacientes não foram submetidas a nenhum procedimento adicional àqueles já realizados para o tratamento de sua doença. Foram selecionados e avaliados os prontuários, junto ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), de ~~73~~ 73 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma do endométrio (CID 10 – C 54) atendidas no ambulatório de Ginecologia Oncológica do Hospital São Paulo – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) no período de 1º de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2011. Foram avaliadas as características clínicas da doença e sobrevida das pacientes. Todas as pacientes operadas no Hospital Universitário da UNIFESP.

Foram incluídos no estudo os seguintes tipos histológicos diagnosticados no pós-operatório: adenocarcinoma endometrióide bem, moderadamente e pouco diferenciado (AdenoCA G1, AdenoCA G2 e

AdenoCA G3, respectivamente), adenocarcinoma indiferenciado, carcinoma seroso e carcinoma de células claras. Sarcomas uterinos, tumores Müllerianos mistos, carcinomas neuroendócrinos e tumores adenoescamosos foram excluídos. Pacientes que confirmaram hiperplasia atípica no pós-operatório também foram excluídas do estudo e também as que não tinham material (lâmina ou bloco parafina) para revisão; apenas o laudo no prontuário. (11 casos).-

3.2 Diagnóstico e tratamento

[TB1] Todas as pacientes incluídas no estudo deram entrada no ambulatório de Ginecologia Oncológica do Hospital São Paulo – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) com biopsias pré-operatórias já realizadas e o diagnóstico histopatológico pré-operatório já estabelecido; posteriormente, as pacientes foram submetidas a cirurgia padrão no tratamento do câncer do endométrio, realizaram tratamento adjuvante (caso fosse necessário) e o seguimento ambulatorial estabelecido pelos protocolos da instituição.

3.3 Análise histopatológica

As biópsias pré-operatórias e peças cirúrgicas foram analisadas no departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo. Para análise histopatológica as amostras receberam o mesmo protocolo conforme descrito a seguir:

As amostras foram fixadas em formol tamponado a 10% e processadas pelo método de inclusão em parafina para análise histológica. As peças de

biopsia todo material foi analisado conforme já preparado e previamente já fixado.

Nas peças de histerectomia, um mínimo de quatro fragmentos do corpo uterino foram submetidos a análise histológica, na maioria dos casos, com amostragem mais extensa nos casos de tumores mais volumosos.

Cortes histológicos com 4 micrômetros de espessura foram obtidos a partir de cada bloco de parafina e as lâminas foram coradas rotineiramente pela coloração de hematoxilina e eosina (H.E.).

Os preparados histológicos das amostras endometriais pré-operatórias e das peças cirúrgicas de histerectomia foram revisadas por patologista com experiência na subespecialidade de ginecologia, do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP).

3.3.1 Subtipagem e Graduação Histológica

O diagnóstico histopatológico das biópsias endometriais e das peças cirúrgicas foram revisados de acordo com os critérios publicados na Classificação da OMS (2014).^[TB2]

Adenocarcinomas endometrióides são graduados de acordo com o modelo de graduação histológica da FIGO, baseado (primariamente) no grau arquitetural e (secundariamente) no grau nuclear. São graduados em: bem diferenciado (FIGO grau G1) quando se observa padrão de crescimento sólido não escamoso em 5% ou menos do tumor; moderadamente diferenciado (FIGO grau G2) quando há padrão de crescimento sólido não escamoso em 6 até 50% do tumor e pouco diferenciado (FIGO grau G3) quando se observa

mais de 50% de crescimento sólido não escamoso. Para tumores de fenótipo endometrióide de grau arquitetural 1 ou 2 mas com extenso grau nuclear 3 - após se excluir tratar-se de carcinoma seroso - é acrescido 1 ao grau arquitetural, portanto obtendo-se grau final FIGO G2 ou G3. Os demais tipos histológicos (não endometrióides) como carcinoma seroso, carcinoma de células claras, carcinoma indiferenciado e desdiferenciado são considerados como carcinomas de alto grau; seguindo o *Royal College of Pathologists* serão graduados nesse estudo como adenocarcinoma do endométrio tipo 2, já sabendo seu pior prognóstico. ⁽²⁹⁾

3.3 Análise dos resultados e método estatístico

Inicialmente foi realizada a análise descritiva dos dados obtidos. Foram agrupados em tabelas as divisões realizadas do diagnóstico pré e pós-operatórios; a realização ou não da linfadenectomia e o número de linfonodos retirados em cada cirurgia; a forma do diagnóstico obtido da amostra pré-operatória. Foi agrupado também o estadiamento das pacientes segundo a FIGO e a posterior sobrevida/desfecho clínico.

A metodologia utilizada na formulação das tabelas para as variáveis contínuas foram média, desvio padrão, mediana, máximo e mínimo, para as categorias variáveis calculou-se frequência e percentual. Na comparação entre o momento pré e pós-operatório foi utilizado o teste de McNemar, teste estatístico utilizado em dados nominais pareados.

A equação GEE (Generalized Estimating Equation) foi utilizada na comparação do diagnóstico pré e pós-operatório com o respectivo

comprometimento linfonodal e na comparação do diagnóstico pré e pós-operatório com o método de diagnóstico obtido no pré-operatório.

Para avaliar a sobrevida no pré-operatório e a sobrevida com a mudança no diagnóstico (pós-operatório) foi utilizado o teste de Breslow. As curvas de sobrevida foram estimadas por Kaplan-Meier.

Para todos os cálculos foi utilizado um nível de significância de 5% (p - valor $< 0,05\%$).

4. RESULTADOS

4.1 Análise descritiva dos dados

Inicialmente realizamos a análise descritiva das características das pacientes incluídas no estudo. A tabela descritiva 2 mostra a divisão no diagnóstico pré e pós-operatórios das 62 pacientes do estudo; nessa tabela os diagnósticos foram agrupados pelo grau histológico exatamente como escrito no laudo. [TB3]

Tabela 2. Laudo anatomopatológico pré e pós-operatório das pacientes do estudo

	Pré-operatório	Pós-operatório
Diagnóstico		
hiperplasia atípica (pré câncer)	18 (29%)	0 (0%)
adenoCA G1	25 (40,3%)	29 (46,8%)
adenoCA G2	8 (12,9%)	16 (25,8%)
adenoCA G3 ou tipo 2	11 (17,7%)	17 (27,4%)

Total de pacientes	62	62
--------------------	----	----

Diagnóstico - Descrição

AdenoCA células claras	0 (0%)	1 (1,6%)
AdenoCA células claras (incluir com o carcinoma seroso)	1 (1,6%)	0 (0%)
AdenoCA endometriode	3 (4,8%)	1 (1,6%)
AdenoCA endometriode G1	22 (35,5%)	26 (41,9%)
AdenoCA endometriode G2	8 (12,9%)	16 (25,8%)
AdenoCA endometriode G2 com áreas de células claras	0 (0%)	1 (1,6%)
AdenoCA endometriode G3	0 (0%)	2 (3,2%)
<u>(B08-0019856)</u>	0 (0%)	1 (1,6%)
<u>(B09-15441)</u>	0 (0%)	1 (1,6%)
Carcinoma seroso	10 (16,1%)	13 (21%)
Epitélio sem atipia (fragmentos sem representação do endométrio)	1 (1,6%)	0 (0%)
Hiperplasia complexa com atipia	15 (24,2%)	0 (0%)
Hiperplasia simples com atipia	1 (1,6%)	0 (0%)
Pólipo endometrial com atipia (podendo corresponder a carcinoma seroso)	1 (1,6%)	0 (0%)
Total de pacientes	62	62

Tabela 3. Comprometimento de linfonodos

Nessa tabela temos a presença ou não de comprometimento dos linfonodos após a cirurgia e, na tabela seguinte (tabela 4), o número de linfonodos comprometidos em relação ao número total de linfonodos retirados de cada paciente. Para essa tabela foram utilizadas 61 pacientes, pois em um caso não foi encontrado o estudo linfonodal.

Linfadenectomia pélvica e peri-aórtica

	Total
Comprometimento do linfonodo	
Não	49 (80,3%)
Sim	12 (19,7%)
Total de pacientes	61

Tabela 4. Número de linfonodos comprometidos

Linfonodos: comprometidos /		0/20	2 (3,3%)
Totirados at retirados		0/21	1 (1,6%)
		0/22	3 (4,9%)
Comprometidos /Total		0/23	1 (1,6%)
Linfonodos		0/25	2 (3,3%)
0	1 (1,6%)	0/27	1 (1,6%)
0/1	1 (1,6%)	0/30	1 (1,6%)
0/10	1 (1,6%)	0/31	1 (1,6%)
0/11	2 (3,3%)	0/32	1 (1,6%)
0/12	1 (1,6%)	0/33	2 (3,3%)
0/13	1 (1,6%)	0/35	1 (1,6%)
0/14	1 (1,6%)		
0/16	1 (1,6%)		
0/17	1 (1,6%)	0/36	1 (1,6%)
0/18	2 (3,3%)	0/4	1 (1,6%)
0/19	1 (1,6%)	0/41	1 (1,6%)

0/43	1 (1,6%)	1/17	1 (1,6%)		
0/47	1 (1,6%)	1/2	1 (1,6%)		
0/48	1 (1,6%)	1/22	1 (1,6%)		
0/5	1 (1,6%)	1/23	1 (1,6%)		
0/6	2 (3,3%)	1/42	1 (1,6%)		
0/65	1 (1,6%)	15/45	1 (1,6%)		
0/7	1 (1,6%)	21/55	1 (1,6%)		
0/8	1 (1,6%)	6/11	1 (1,6%)		
0/9	3 (4,9%)	6/13	1 (1,6%)		
1/1	1 (1,6%)	não	6 (9,8%)		
1/10	1 (1,6%)	<table><tr><td>Total de pacientes</td><td>61</td></tr></table>		Total de pacientes	61
Total de pacientes	61				

A tabela 5 indica a forma que foi feito o diagnóstico pré-operatório. Na tabela seguinte (tabela 6) temos o número de pacientes que fizeram a cirurgia completa para câncer do endométrio; com essa cirurgia temos o estadiamento cirúrgico segundo a FIGO (tabela 7). A tabela 8 mostra a sobrevida das pacientes que têm *follow-up* e o desfecho após 60 meses de seguimento.

Tabela 5. Distribuição casos segundo o método diagnóstico

Método diagnóstico	Total
Curetagem	18 (29%)
Histeroscopia	33 (53,2%)
Não informado	11 (17,7%)

Total de pacientes	62
--------------------	----

Tabela 6. Cirurgia realizada

Cirurgia completa

Não	9 (14,8%)
Sim	52 (85,2%)

Total de pacientes	61
--------------------	----

Tabela 7. Estadiamento

I (A, B ou C)	39 (63,9%)
II	7 11,4%)
III	13 (21,3%)
IV	2 (3,3%)

Total de pacientes	61
--------------------	----

Tabela 8. Sobrevida e desfecho

Sobrevida (meses)

Média (DP)	45,59 (31,9)
Mediana	41

Total de pacientes

~~49~~1**Desfecho**

Com doença

4 (30,8%)

Óbito

8 (61,5%)

Recidiva

1 (7,7%)

Total de pacientes

13

4.2 Cruzamento dos dados

Nessa etapa utilizamos os dados descritivos anteriormente agrupados para podermos, através dos métodos estatísticos, obter resultados que respondem os nossos questionamentos iniciais.

Nessa primeira tabela de cruzamentos de resultados (tabela. 9) separamos os grupos de pacientes do pré-operatório em quatro. O primeiro grupo são pacientes com Hiperplasia atípica no diagnóstico pré-operatório que no pós-operatório apresentaram câncer do endométrio (critério para inclusão no estudo). Os demais grupos mostram pacientes com AdenoCA G1, adenoCA G2 e AdenoCA G3 ou câncer do endométrio do tipo 2.

Tabela 9. Diagnósticos: pré-operatório vs pós-operatório (divisão em 4 grupos pré-operatórios)^[TB4]

	Diagnóstico pós-operatório (lâmina)				Total	p-valor
	hiperplasia atípica	adenoCA G1	adenoCA G2	adenoCA G3		
	(pré cancer)			ou tipo 2		
Diagnóstico pré-operatório (lâmina)						
hiperplasia atípica (pré câncer)	0 (0%)	10 (16,1%)	5 (8,1%)	3 (4,8%)	18 (29%)	
adenoCA G1	0 (0%)	16 (25,8%)	7 (11,3%)	2 (3,2%)	25 (40,3%)	<u>P =</u>
adenoCA G2	0 (0%)	2 (3,2%)	4 (6,5%)	2 (3,2%)	8 (12,9%)	<u>0,0008</u>
adenoCA G3 ou tipo 2	0 (0%)	1 (1,6%)	0 (0%)	10 (16,1%)	11 (17,7%)	
	0 (0%)	29 (46,8%)	16 (25,8%)	17 (27,4%)	62 (100%)	

Nesse resultado já temos diferença estatisticamente significativa nos diagnósticos ($p= 0,0008$); as pacientes após a cirurgia mostraram uma mudança no diagnóstico histopatológico encontrado no pré-operatório. Das 25 pacientes com diagnóstico pré-operatório de AdenoCA G1, apenas 16 (64%) confirmaram no pós-operatório o mesmo diagnóstico, enquanto sete pacientes (28%) apresentaram AdenoCA G2 e duas (8%) das pacientes apresentaram AdenoCA G3 ou câncer do endométrio do tipo 2.

Das 11 pacientes com AdenoCA G3 ou câncer do endométrio do tipo 2 no pré-operatório, dez delas (90,9%), após a cirurgia, se confirmaram com esse diagnóstico.

Figura 2.^[TB5]

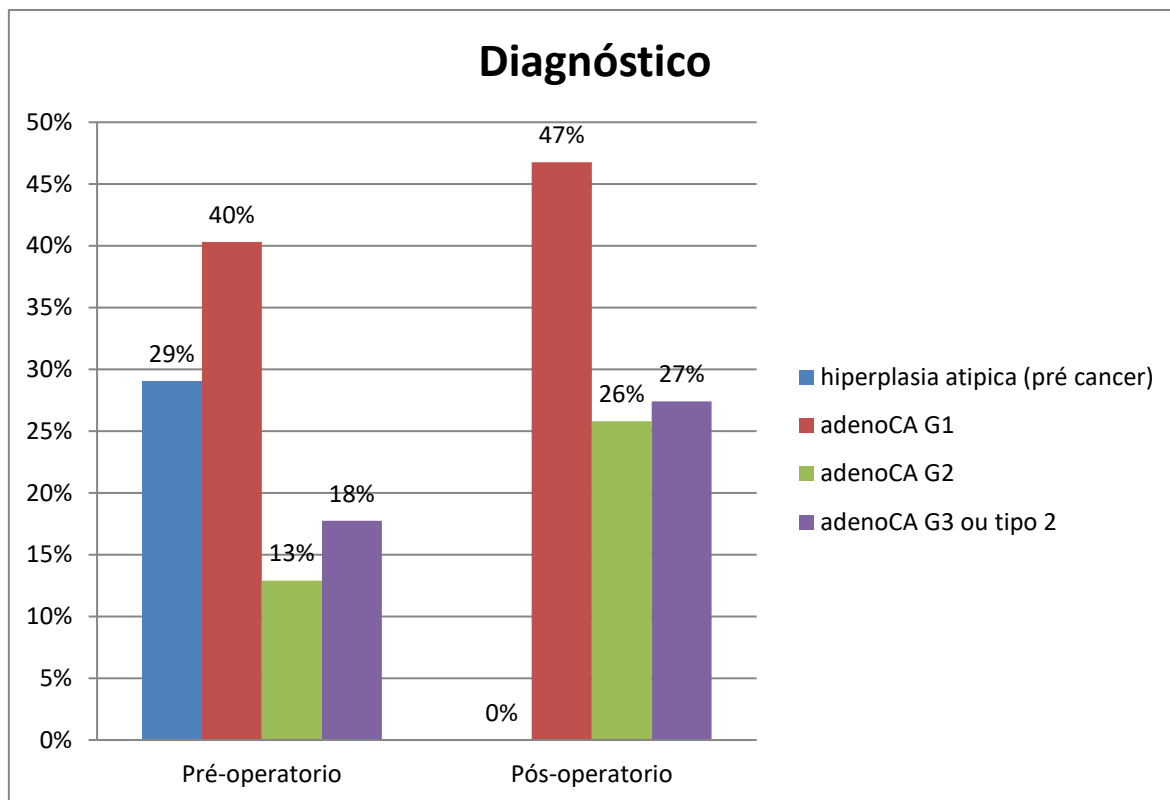


Figura 2: Comparação das proporções de cada tipo histológico determinado nos momentos pre- e pos- operatório [TB6]

Na tabela abaixo foi agrupado no diagnóstico pré-operatório os grupos com hiperplasia atípica e AdenoCA G1 de endométrio. ~~Foi isso que fizemos na tabela abaixo.~~

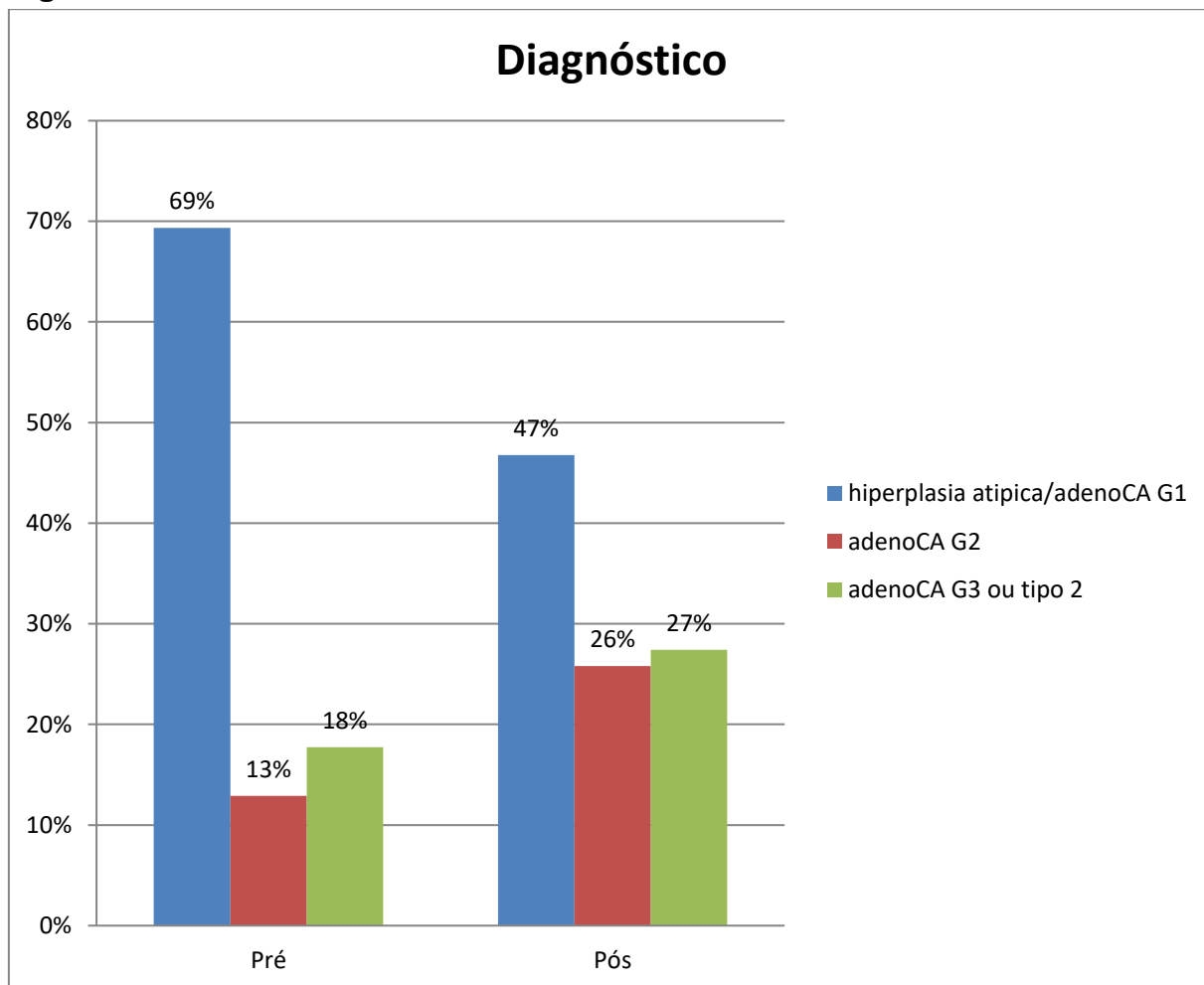
Tabela 10. Diagnósticos: pré-operatório vs pós-operatório (divisão em 3 grupos pré-operatórios)

	Diagnóstico pós-operatório (lâmina)	Total	p-valor

	adenoCA G1	adenoCA G2	adenoCA G3 ou tipo 2	
Diagnóstico pré-operatório (lâmina)				
				43
hiperplasia atípica/adenoCA G1	26 (<u>60.541,9%</u>)	12 (<u>19.427.9%</u>)	5 (<u>11.68,1%</u>)	(<u>100.69,4%</u>)
				8
adenoCA G2	2 (<u>253,2%</u>)	4 (<u>506,5%</u>)	2 (<u>253,2%</u>)	(<u>1002,9%</u>)
				11
adenoCA G3 ou tipo 2	1 (<u>9.11,6%</u>)	0 (0%)	10 (<u>90.916,1%</u>)	(<u>1007,7%</u>)
Total de pacientes	29 (<u>46,8%</u>)	16 (<u>25,8%</u>)	17 (<u>27,4%</u>)	62 (<u>100%</u>)

Nessa tabela foram agrupados juntos hiperplasia complexa com atipia e Adenocarcinoma endometriode de baixo grau (G1) no diagnóstico pré-operatório. Após esse agrupamento pré-operatório encontramos uma diferença com $p = 0,0081$, também esse resultado com diferença estatística significativa.

Figura 3.



A tabela 11 mostra o comprometimento dos linfonodos relacionado ao grau histológico encontrado na cirurgia. Em 28 pacientes com AdenoCA G1

apenas uma apresentou comprometimento linfonodal (3,57%); nas pacientes do grupo AdenoCA G3 e tipo 2 esse número foi de nove casos em um total de 17 (52,94%).

Tabela 11. Comprometimento do Linfonodo segundo diagnóstico pós-operatório

	Comprometimento do linfonodo		Total
	não	sim	
Diagnóstico - Pós-operatório			
adenoCA G1	27 (55,1%)	1 (8,3%)	28 (45,9%)
adenoCA G2	14 (28,6%)	2 (16,7%)	16 (26,2%)
adenoCA G3 ou tipo 2	8 (16,3%)	9 (75%)	17 (27,9%)
Total de pacientes	49 (100%)	12 (100%)	61 (100%)

Tabela 12. GEE (Generalized Estimating Equation)

Fator	p-valor
Comprometimento	<u>0,0008</u>
Diagnóstico pós-operatório	<u><0,0001</u>
Comprometimento x Diagnóstico	0,8850

Na tabela acima mostra que o p tem valor significativo quando relacionamos os linfonodos com o diagnóstico anatomopatológico pós-operatório.

Figura 4.

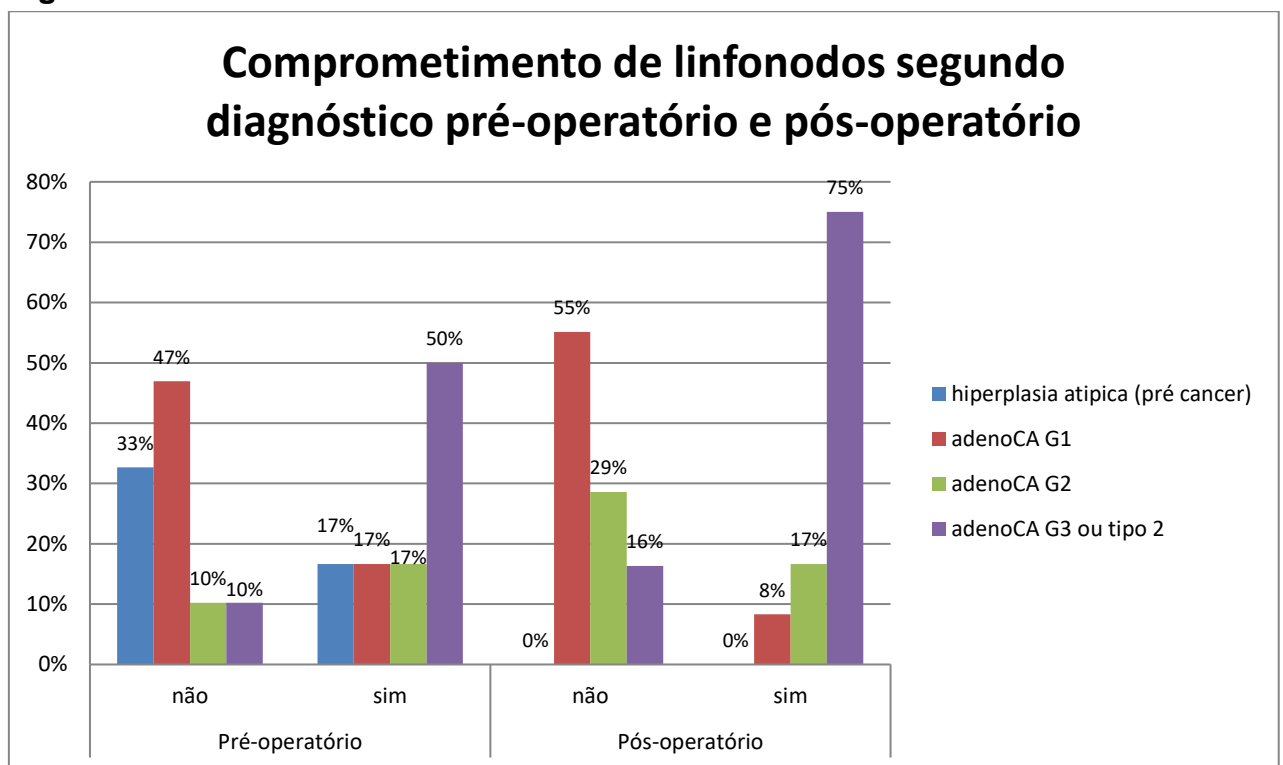


Tabela 13. Métodos diagnósticos x resultado anatomopatológico (pré-operatório e pós-operatório).

	Métodos diagnósticos			Total
	Curetagem	Histeroscopia	Outro/não	
Diagnóstico - Pré-operatório				
hiperplasia atípica (pré cancer)	5 (27,8%)	9 (27,3%)	0 (0%)	14 (25,5%)
adenoCA G1	7 (38,9%)	16 (48,5%)	0 (0%)	23 (41,8%)
adenoCA G2	4 (22,2%)	2 (6,1%)	2 (50%)	8 (14,5%)
adenoCA G3 ou tipo 2	2 (11,1%)	6 (18,2%)	2 (50%)	10 (18,2%)
Total de pacientes	18 (100%)	33 (100%)	4 (100%)	55 (100%)
Diagnóstico - Pós-operatório				
hiperplasia atípica (pré cancer)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
adenoCA G1	8 (44,4%)	16 (48,5%)	1 (25%)	25 (45,5%)
adenoCA G2	4 (22,2%)	10 (30,3%)	1 (25%)	15 (27,3%)
adenoCA G3 ou tipo 2	6 (33,3%)	7 (21,2%)	2 (50%)	15 (27,3%)
Total de pacientes	18 (100%)	33 (100%)	4 (100%)	55 (100%)

A tabela acima indica a relação do método diagnóstico com os resultados anatomopatológicos pré-operatório e pós-operatório, para isso fizemos dois cruzamentos de dados; o primeiro relacionado ao método

diagnóstico com resultado encontrado no pré-operatório e a segunda, com o resultado no pós-operatório.

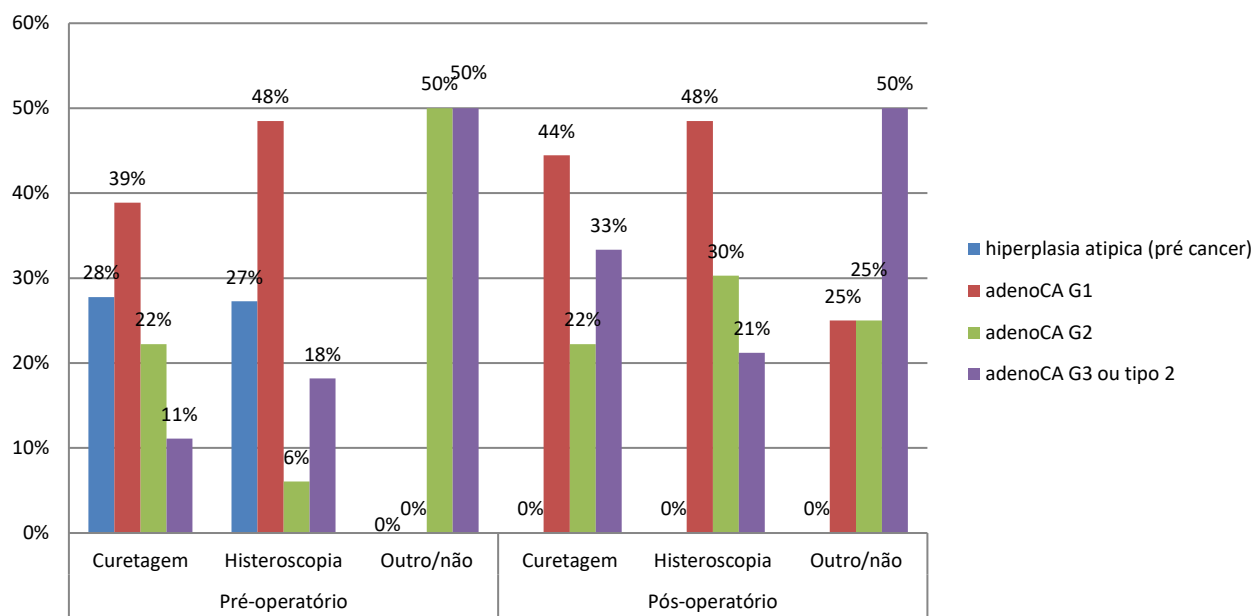
Tabela 14. GEE (Generalized Estimating Equation)

Fator	p-valor
Método	0,1116

A comparação entre os métodos diagnósticos; histeroscopia e curetagem não demonstrou diferença estatisticamente significativa (p= 0,1116).

Figura 5.

Método diagnóstico e resultado anatomopatológico pré e pós-operatório



Essa tabela (15) mostra o cruzamento dos dados do diagnóstico histopatológico pré-operatório e pós-operatório (definitivo) com a cura da paciente. Para cura utilizamos o seguimento de 60 meses após o último tratamento sem evidência de recidiva da doença.

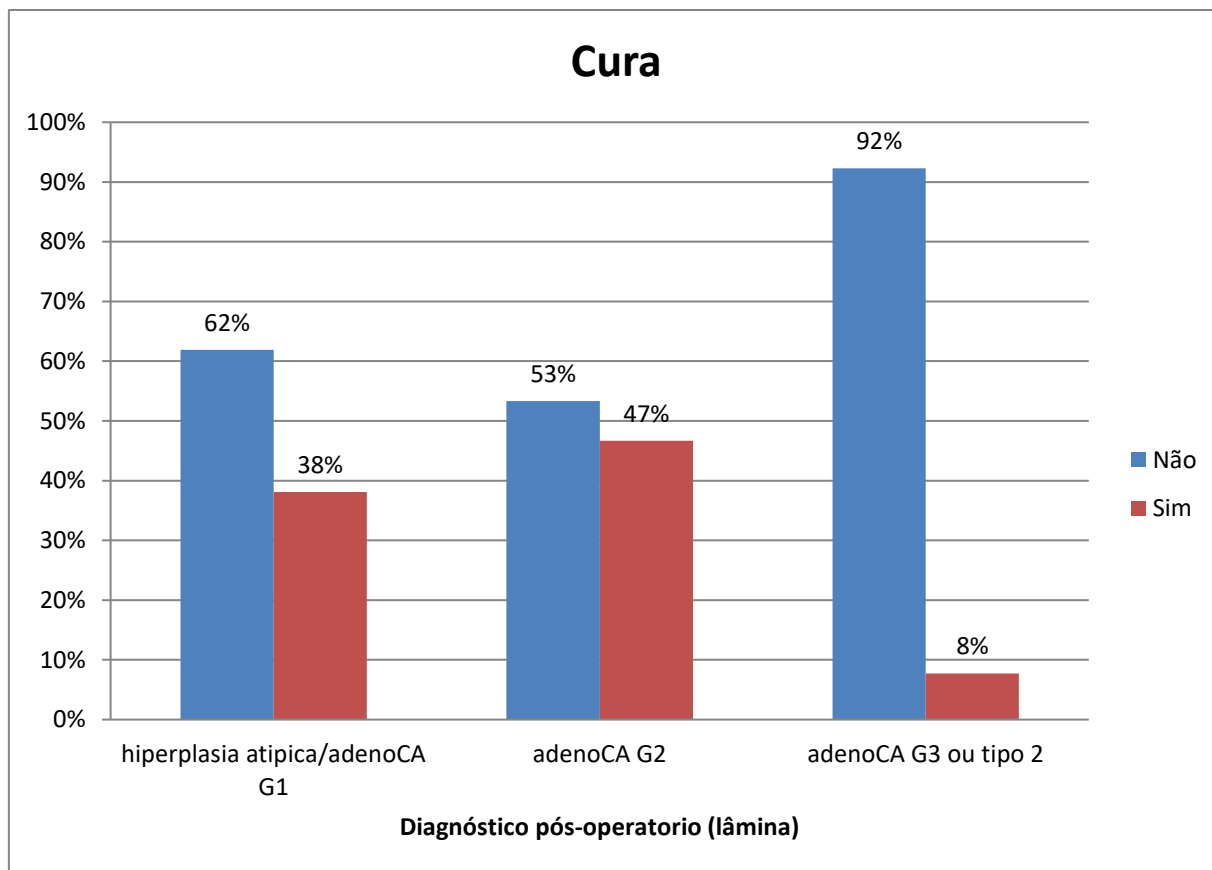
Tabela 15. Diagnósticos: pré-operatório vs pós-operatório - CURA

	Cura		Total	p-valor
	Não	Sim		
Diagnóstico pré-operatório (lâmina)				
hiperplasia atípica/adenoCA G1	20 (62,5%)	12 (37,5%)	32 (100%)	0,2590
adenoCA G2	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100%)	
adenoCA G3 ou tipo 2	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (100%)	
Total de pacientes	33 (67,3%)	16 (32,7%)	49 (100%)	
Diagnóstico pós-operatório (lâmina)				
hiperplasia atípica/adenoCA G1	13 (61,9%)	8 (38,1%)	21 (100%)	<u>0,0447</u>
adenoCA G2	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15 (100%)	
adenoCA G3 ou tipo 2	12 (92,3%)	1 (7,7%)	13 (100%)	
Total de pacientes	33 (67,3%)	16 (32,7%)	49 (100%)	

A cura só pode ser indicada para pacientes com 60 meses de seguimento sem sinais de doença ativa. Pacientes que ainda não completaram os 60 meses, mesmo sem doença, não foram considerados curados.

Nessa tabela utilizando-se o diagnóstico pré-operatório para avaliar a sobrevida da paciente, não se encontrou resultado estatisticamente significativo ($p= 0,2590$). Utilizando o diagnóstico anatomopatológico do pós-operatório o resultado foi estatisticamente significativo ($p= 0,0447$).

Figura 6.



5. DISCUSSÃO

O conhecimento prévio do grau de diferenciação e a profundidade de invasão, além de outras variáveis, fornecem ao cirurgião as informações necessárias para a decisão de realizar cirurgia mais ou menos extensa, restringindo-se à histerectomia total com anexectomia bilateral ou associando-se a linfadenectomia pélvica e para-aórtica e eventual omentectomia nos casos onde houvesse a necessidade devido ao aumento do risco de doença extrauterina.

Os resultados obtidos em nosso estudo mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os diagnósticos anatomopatológicos pré-operatório e pós-operatório ($p < 0,0081$); com isso, um número razoável de pacientes com diagnóstico de doença menos agressiva mudou de grupo após o estudo definitivo da peça cirúrgica. Das 25 pacientes com AdenoCA G1 no pré-operatório nove pacientes (36%) apresentaram uma mudança após a cirurgia completa. Essa informação nos deixa seguro que, utilizando apenas o tipo histopatológico do tumor diagnosticado no pré-operatório, não iremos fazer o tratamento ideal para cada paciente, principalmente relacionado a extensão da cirurgia.

De outra forma nesse mesmo cruzamento dos dados entre diagnóstico pré e pós-operatório (tabela 9) das 11 pacientes com diagnóstico histopatológico AdenoCA G3 ou tipo 2, no pré-operatório, 10 delas mantiveram o diagnóstico no pós-operatório. Esse dado nos indica que quando temos pacientes com histopatológico mais grave no pré-operatório, provavelmente esse diagnóstico deve-se confirmar após a cirurgia.

Sabemos que para uma melhor comparação clínica e histopatológica (características diagnóstica e prognóstica semelhantes) agrupamos as pacientes com diagnóstico pré-operatório de hiperplasia atípica e AdenoCA G1. Da mesma forma, obtivemos o mesmo resultado estatístico, dessa vez com $p= 0,0081$ ou seja, as pacientes também mostraram diferença entre o diagnóstico pré e pós-operatório.

Vários estudos analisaram os benefícios da linfadenectomia pélvica e para-aórtica nos estádios iniciais. Estudos retrospectivos defenderam o procedimento em todos os graus histológicos ^(50,51); a linfadenectomia rotineira também é estabelecida pela FIGO na cirurgia padrão de câncer do endométrio.

Atualmente -há grande questionamento na realização sistemática da linfadenectomia. Estudos como o ASTEC ⁽⁵²⁾, com 1408 pacientes não demonstrou aumento na sobrevida e no intervalo livre de progressão na doença em pacientes com estágio inicial, que ~~não~~ realizaram a linfadenectomia rotineira. No nosso estudo obtivemos que as pacientes com Adenoca G1 possuem menos “risco” de comprometimento dos linfonodos comparada aos outros diagnósticos histopatológicos. Em 28 pacientes com AdenoCA G1 apenas uma (3,57%) apresentou comprometimento linfonodal. Alguns outros estudos, incluindo uma revisão sistemática publicada pela Cochrane, também obtiveram resultados semelhantes ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

A principal dificuldade é estabelecer no pré-operatório quais são as pacientes que não se beneficiariam em realizar a linfadenectomia retroperitoneal rotineira. Sabemos, como relatado na introdução, que alguns tipos e graus histológicos possuem menor risco de disseminação nos

linfonodos (tumores tipo endometrióides G1 e G2) podendo então, no seu tratamento, abdicar-se de realizar a linfadenectomia.

Mesmo que a revisão de lâmina pré-operatória tenha sido realizada por um patologista experiente na área de ginecologia oncológica encontramos apenas uma moderada conformidade na comparação do anatomopatológico do diagnóstico pré-operatório com a peça cirúrgica (pós-operatório); ou seja, não devemos confiar apenas no diagnóstico histopatológico pré-operatório para avaliar a extensão da cirurgia à se realizar.

Outro dado encontrado, para dificultar ainda mais a programação cirúrgica, foi que o achado mais frequente é o subestadiamento. No pré-operatório tínhamos oito pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma do endométrio moderadamente diferenciado (G2) e, após a cirurgia, esse número aumentou para 16 pacientes; já com o diagnóstico de adenocarcinoma de endométrio G3 ou tipo 2 o número houve um incremento de 11 para 17 pacientes; se abdicarmos de realizar a linfadenectomia apenas pelo achado anatomopatológico encontrado no pré-operatório, muitas vezes poderemos subestadiar a paciente e, conseqüentemente, correr o grande risco de subtratá-la.

Na literatura alguns estudos corroboraram esse achado de subestadiamento. Em 2017, uma metanálise com inclusão de 45 estudos e mais de 12.400 mulheres ⁽⁵⁷⁾ conclui-se também que há apenas uma conformidade moderada entre o diagnóstico pré-operatório e pós-operatório sendo, estatisticamente menores, nos cânceres do endométrio do tipo endometrióide G2. Achado semelhante, encontrado em outros estudos ^(47,58),

mostrou que utilizar apenas o grau histopatológico ou o tipo de tumor é um modesto preditor do resultado anatomopatológico definitivo pós-operatório.

Surge então um outro questionamento: Quais seriam os outros parâmetros (além do histopatológico pré-operatório) que temos para realizar a melhor programação cirúrgica em cada paciente?

Existe na literatura outros métodos, além do diagnóstico histopatológico do grau do tumor (pré-operatório), para tentarmos prever as pacientes com risco maior de doença avançada. Entre alguns desses métodos estão: avaliação na ressonância magnética do grau de invasão miometrial (superficial ou profunda), a congelação intra-operatória da peça cirúrgica (útero) e o volume do tumor ⁽⁵⁹⁻⁶³⁾.

Pesquisas que compararam congelação intra-operatória e os achados na ressonância magnética mostraram maior concordância com o método de congelação, outros estudos evidenciam que a acurácia da avaliação visual da peça, em relação ao grau de invasão miometrial (definido em até 50% e maior que 50%), atinge 91% ⁽⁶⁴⁾. Mesmo com esses estudos, a ressonância magnética, embora com menor concordância, também pode ajudar na decisão de abdicar de realizar a linfadenectomia nos tumores de baixo grau.

Assim, através dos nossos achados e uma pesquisa extensa na literatura, a orientação mais adequada é utilizar o grau histológico do tumor junto com outros dados (invasão miometrial na congelação e invasão miometrial na RM); esse conjunto de informações nos dará uma maior confiabilidade para realizarmos ou não a linfadenectomia rotineira em casos selecionados de câncer do endométrio inicial de baixo risco (G1/G2).

Ainda relacionado aos linfonodos, o presente estudo (tabela 3.1) encontrou um percentual de linfonodos comprometidos de 19,67, valor maior em comparação aos encontrados na literatura ⁽⁶⁵⁾. Possivelmente isso ocorreu porque o número de linfonodos retirados (mediana de 18 linfonodos), é maior que a média de 12 linfonodos encontrados nesses estudos ^(66,67). Nas pacientes que apresentaram diagnóstico pós-operatório de adenoCA G1 ou adenoCA G2 encontramos um pequeno percentual de comprometimento linfonodal. Das 44 pacientes apenas três (6,81%) tiveram linfonodos positivos. É importante também salientar que existem outros elementos que podem influenciar no comprometimento linfonodal, mas sabemos que a relação principal é com o grau histopatológico do tumor.

Relacionado aos tumores de alto grau, revisões sistemáticas mostram que há uma relação maior de comprometimento linfonodal ^(68,69); nosso estudo confirmou também esse dado. Nas 52,9% pacientes com o tipo histológico endometrióide G3 ou não endometrióide, apresentaram linfonodos retroperitoneais positivos (das 17 pacientes com esse diagnóstico nove eram positivos).

Relacionando os métodos diagnósticos de histeroscopia com biópsia e curetagem, o presente estudo não demonstrou diferença significativa entre o diagnóstico pré-operatório e pós-operatório. A literatura demonstrou que a sensibilidade dos métodos diagnósticos é semelhante, sendo que a histeroscopia é mais específica ⁽⁷⁰⁾. Estudo de revisão sistemática em mulheres com sangramento na pós-menopausa mostrou ser baixa a sensibilidade da amostragem endometrial para detectar câncer do endométrio; por conseguinte, é necessário um tratamento adicional como a histerectomia

para a patologia focal, após um resultado benigno da amostragem endometrial como em casos de hiperplasia com atipia ^(48,71).

Quando se discute a sobrevida das pacientes sabemos que o estadiamento é o principal fator de prognóstico e, dentro dele, o comprometimento dos linfonodos é isoladamente o que mais o ~~e~~ influência. Nesse estudo, achamos uma relação direta e estatisticamente significativa ($p=0,047$) que o grau histológico do tumor no pós-operatório também influencia no intervalo livre de doença e na sobrevida geral dessas pacientes; na literatura dados semelhantes foram encontrados ^(72,73). Quando utilizamos o resultado anatomopatológico pré-operatório não temos diferença estatística significativa na sobrevida $p=0,2590$. Esse cálculo corrobora com o encontrado no primeiro cruzamento (tabela 8) mostrando que muitos diagnósticos mudam após a cirurgia.

Foi considerado cura da paciente, no presente estudo, um seguimento de 60 meses (cinco anos) após o último tratamento e não ter sinal de doença ativa. Pacientes que perderam esse seguimento foram retiradas do estudo de sobrevida, com isso o cálculo foi feito com 49 pacientes.

Outro dado encontrado foi que os AdenoCAs G3 e tipo 2 tiveram pior prognóstico. Das 13 pacientes estudadas somente uma estava viva após os cinco anos de seguimento.

5. CONCLUSÕES

1. A comparação anatomopatológica entre o diagnóstico pré-operatório e o diagnóstico pós-operatório demonstrou diferença estatisticamente significativa.
2. Os métodos de diagnóstico pré-operatório de histeroscopia com biópsia e curetagem não apresentaram diferença estatística; ambos os métodos mostraram semelhança no resultado do diagnóstico pré-operatório e também apresentaram resultados semelhantes após a avaliação da peça pós-operatória.
3. A linfadenectomia pode ser abdicada em casos específicos de tumores endometriais iniciais, para uma maior segurança nessa decisão o cirurgião não deverá apenas utilizar o grau e tipo histopatológico no pré-operatório.
4. A sobrevida das pacientes com câncer do endométrio está diretamente relacionada ao estadiamento cirúrgico proposto pela FIGO; pacientes com tumor de baixo grau possuem uma sobrevida estatisticamente maior que pacientes com tumores de alto grau independente da cirurgia realizada.

7. REFERÊNCIAS

1. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. Geneva: World Health Organization.
2. Jemal A, Siegel R, Elizabeth W, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58:71-96
3. Instituto Nacional do Cancer – *www. <http://www2.inca.gov.br>*
4. Watari H, Mitamura T, Moriwaki M et al Survival and failure pattern of patients with endometrial cancer after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2009 Dec;19(9):1585-90.
5. Münstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg HR. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics e treatment. World J Surg Oncol. 2004;2:24
6. Gatta G, Lassota MB, Verdecchia a. Survival of European women with gynecological tumours, during the period 1978-1989. EUROCARE Working Group. Eur J Cancer 1998;34(14 Spec No):2218-25
7. Trimble EL, Harlan LC, Clegg LX, Stevens JL. Pre-operative imaging, surgery and adjuvant therapy for women diagnosed with cancer of the corpus

uteri in community practice in the United States. *Gynecologic Oncology*. 2005;96(3):741-8.

8. Norris HJ, Tavassoli FA, Kurman RJ. Endometrial hyperplasia and carcinoma. Diagnostic considerations. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(8):839-47.

9. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(12):1531-43.

10. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36(2):207-14.

11. Judd HL, Lucas WE, Yen SS. Serum 17 beta-estradiol and estrone levels in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43(2):272-8.

12. Serdar Serin I, Ozcelik B, Basbug M, Ozsahin O, Yilmazsoy A, Erez R. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2003;109(1):72-5.

13. Webb PM. Commentary: weight gain, weight loss, and endometrial cancer. *Int J Epidemiol*. 2006;35(1):166-8.

14. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. N Engl J Med. 1997;337(25):1792-8
15. Fleischer RD, Wheeler JE, Lindsay I, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(2):70-5
16. Gerber B, Krause A, Müller H, et al. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offer no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. Eur J Cancer. 2001;37(1):64-71
17. Jr. MML, Siobhan K, Barakat RR et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. Gynecol. Oncology 113(2009):105-108
18. Lalchandani S, Phillips K. Evaluation of endometrial cavity investigation option. Rev. Gynecol. Prac. 2003;(3):165-170
19. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995;172(5):1488-94.

20. Morrow CP, Bundy BN, Kurman R et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stages I e II carcinoma of endometrium. *Gynecol Oncology*. 1991; 40:55-65
21. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL. Endometrial carcinoma: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncology*. 2003;89:236-242
22. Mariani A, Keeney GL, Aletti G. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncology*. 2004;92:833-838
23. Mariani A, Webb MJ , Keeney GL et al. Low risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radioteraphy necessary? *Am J Obstet Ginecol*. 2000; 182:1506-1519
24. Oakley G, Nahhas WA. Endometrial adenocarcinoma: therapeutic impact of preoperative histopathologic examination of endometrial tissue. *Eur J Gynecol Obstetrics* 1989; 10:255-260
25. Teixeira A.M.S. Um escore de risco pré e intra-operatório para predição de metástases linfonodais no câncer do endométrio. Tese (Doutorado). Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; São Paulo, 2016.

26. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecologic Oncology. 1983;15(1):10-7.

27. Doghri R, Chaabouni S, Houcine Y, Charfi L, Boujelbene N, Driss M, Mrad K. Evaluation of tumor-free distance and depth of myometrial invasion as prognostic factors in endometrial cancer. Mol Clin Oncol. 2018 Jul;9(1):87-91. doi: 10.3892/mco.2018.1629. Epub 2018 May 16.

28. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):125-36. Epub 2008 Dec 16. Erratum in: Lancet. 2009 May 23;373(9677):1764

29. Benedetti PP, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008 Dec 3;100(23):1707-16

30. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Lymphadenectomy in endometrial cancer. Lancet; author reply 1170-1

31. Cooke EW, Pappas L, Gaffney DK. Does the revised international federation of gynecology and obstetrics staging system for endometrial cancer lead to increased discrimination in patient outcomes? Cancer. 2011 Mar 8.

32. Zaino RJ. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol*. 2009 Jan;28(1):1-9.
33. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8 Suppl):2035-41.
34. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *International journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(2):269-73.
35. Chuang L, Burke TW, Tornos C, Marino BD, Mitchell MF, Tortolero-Luna G, et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecologic Oncology*. 1995;58(2):189-93.
36. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3668-75.

37. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Prognostic factors in surgical stage III and IV carcinoma of the endometrium. *Obstetrics and Gynecology*. 1994;84(6):983-6.
38. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO Stage IIIC endometrial cancer patients. *Gynecologic Oncology*. 2001;81(2):273-8.
39. Nelson G, Randall M, Sutton G, Moore D, Hurteau J, Look K. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecologic Oncology*. 1999;75(2):211-4.
40. Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 1996;61(2):111-23.
41. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3668-75.
42. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following

treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecologic Oncology*. 2006;103(2):714-8.

43. Peterson RW, Quinlivan JA, Casper GR, Nicklin JL. Endometrial adenocarcinoma-presenting pathology is a poor guide to surgical management. *Australia NZ J. Obstetrics Gynecol*. 2000; 40:191-194

44. Soothil PW, Alcock CL, MacKenzie IZ. Discrepancy between curettage and hysterectomy in patients with stage I uterine malignancy. *Br. J Obstetrics Gynaecol* 1989;96: 478-481

45. Jones H III The importance of grading endometrial cancer (Editorial). *Gynecologic Oncol*.1991; 40:55-65

46. Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, Shahabi S, Novetsky AP, Goldberg GL. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet* 2007 Mar;196(3):243.e1-5

47. Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA, Bezerra AL. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Sep;42(9):1367-71. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.009.

48. Phelippeau J¹, Canlorbe G², Bendifallah S³, Naoura I¹, Lefevre M⁴, Ballester M⁵, Daraï E⁵. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. *Surg*

Oncol. 2016 Dec;25(4):370-377. doi: 10.1016/j.suronc.2016.08.004. E pub 2016 Aug 15.

49. Garcia TS, Appel M, Rivero R, Kliemann L, Wender MC. Agreement Between Preoperative Endometrial Sampling and Surgical Specimen Findings in Endometrial Carcinoma Int J Gynecol Cancer. 2017 Mar;27(3):473-478. doi: 10.1097/IGC.0000000000000922.

50. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(16):3668-75.

51. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecologic Oncology. 1995;56(1):29-33.

52. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009;373(9658):125-36.

53. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100(23):1707-16.

54. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Cochrane Database System Review. 2017 Oct 2;10:CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub4.

55. May K¹, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. 2010 Jan 20;(1):CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub2.

56. Nofech-Mozes S, Ismiil N, Dube V, Saad RS, Ghorab Z, Grin A, et al. Interobserver agreement for endometrial cancer characteristics evaluated on biopsy material. *Obstet Gynecol Int*. 2012; 2012:414086

57 Visser NCM¹, Reijnen C, Massuger LFAG, Nagtegaal ID, Bulten J, Pijnenborg JMA. Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017 Oct;130(4):803-813. doi: 10.1097/AOG.0000000000002261.

58. Wang X, Zhang H, Di W, Li W. Clinical factors affecting the diagnostic accuracy of assessing dilation and curettage vs frozen section specimens for histologic grade and depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *AmJ Obstet Gynecol*. 2009;201(2):194 e1- e10.

59 Lee JY¹, Kim YH², Lee JM³, Kim K⁴, Kang S⁵, Lim MC⁵, Kim BJ⁶, Lee BH⁷, Kim JW⁸. *Oncotarget*. Role of preoperative magnetic resonance imaging and histological assessment in identifying patients with a low risk of endometrial

cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group ancillary study. 2017 Nov 20;8(62):106009-106016. doi: 10.18632/oncotarget.22520. eCollection 2017 Dec 1.

60. Lucic N¹, Draganovic D¹, Sibincic S², Ecim-Zlojutro V¹, Milicevic S³. Med Arch. Myometrium Invasion, Tumour Size and Dissemination of Pelvic Lymphatics at Endometrial Carcinoma. 2017 Oct;71(5):325-329. doi: 10.5455/medarh.2017.71.325-329.

61. Kang S¹, Nam JH², Bae DS³, Kim JW⁴, Kim MH⁵, Chen X⁶, No JH⁷, Lee JM⁸, Kim JH⁹, Watari H¹⁰, Kim SM¹¹, Kim SH¹², Seong SJ¹³, Kim KT¹⁴, Kim SC¹⁵, Kim JH², Lim MC¹, Lee JY¹², Ryu SY⁵, Yang B⁶, Kim BG³. Preoperative assessment of lymph node metastasis in endometrial cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 2017 Jan 1;123(2):263-272. doi: 10.1002/cncr.30349. Epub 2016 Nov 7.

62. Todo Y¹, Choi HJ, Kang S, Kim JW, Nam JH, Watari H, Tamakoshi A, Sakuragi N. Clinical significance of tumor volume in endometrial cancer: a Japan-Korea cooperative study. Gynecol Oncol. 2013 Nov;131(2):294-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.08.008. Epub 2013 Aug 14.

63. Todo Y¹, Watari H, Okamoto K, Hareyama H, Minobe S, Kato H, Sakuragi N. Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2013 Jun;129(3):472-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.034. Epub 2013 Mar 5.

64. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 1996;88(3):394-8.
65. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3668-75.
66. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006;107(8):1823-30.
67. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecologic Oncology*. 2006;102(1):92-7.
68. Frost JA¹, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 2;10:CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub4.
69. Frost JA¹, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep. 21;(9):CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub3.

70. Bedner R, Rzepka-Gorska I. Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(5):400-2. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Jul-Aug;18(4):790-6. Epub 2007 Sep 24.

71. van Hanegem N¹, Prins MM², Bongers MY³, Opmeer BC⁴, Sahota DS⁵, Mol BW⁶, Timmermans A² The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Feb;197: 147-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.008. Epub 2015 Dec 19.

72. Kapucuoglu N¹, Bulbul D, Tulunay G, Temel MA. Reproducibility of grading systems for endometrial endometrioid carcinoma and their relation with pathologic prognostic parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Feb; 197:147-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.008. Epub 2015 Dec 19.

73. Gatta G¹, Lasota MB, Verdecchia A. Survival of European women with gynaecological tumours, during the period 1978-1989. EURO CARE Working Group. *Eur J Cancer*. 1998 Dec;34(14 Spec No):2218-25.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO–
UNIFESP/HOSPITAL SÃO PAULO



Anexos

PROJETO DE PESQUISA

Pesquisador: MARIO AUGUSTO SILVEIRA BUENO PIOTTO

Título: Estudo comparativo entre o diagnostico pré e pós cirurgico no câncer de endométrio

Instituição: UNIFESP / EPM

Versão: 2

CAAE: 02003912.5.0000.5505

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 103.266

Data da Relatoria: 24/08/2012

Apresentação do Projeto:

Conforme parecer CEP 60841 de 25/7/2012

Objetivo da Pesquisa:

Conforme parecer CEP 60841 de 25/7/2012

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer CEP 60841 de 25/7/2012

Recomendações:

Conforme parecer CEP 60841 de 25/7/2012

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer CEP 60841 de 25/7/2012

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme parecer CEP 60841 de 25/7/2012

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

As pendências foram atendidas, o colegiado acatou o parecer do relator. Projeto aprovado.

SAO PAULO, 21 de Setembro de 2012

Assinado por:

José Osmar Medina Pestana



Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

UF: SP **Município:** SAO PAULO

CEP: 04.023-061

Telefone: (11)5539-7162

Fax: (11)5571-1062

E-mail: cepunifesp@epm.br;arpmeleti@unifesp.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

~~DADOS DO PROJETO DE PESQUISA~~

~~da Pesquisa: Estudo comparativo entre o diagnostico pré e pós cirurgico no câncer de endométrio~~
~~Pesquisador: MARIO AUGUSTO SILVEIRA BUENO PIOTTO~~

~~CAAE:02003912.5.0000.5505~~

~~Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM~~

~~DADOS DO COMPROVANTE~~

~~Número do Comprovante: 019177/2012~~

~~Informamos que o projeto Estudo comparativo entre o diagnostico pré e pós
cirurgico no câncer de endométrio que tem como pesquisador responsável MARIO
AUGUSTO SILVEIRA BUENO PIOTTO, foi recebido para análise ética no CEP UNIFESP -
Hospital São Paulo - Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo -
HSP/UNIFESP em 29/06/2012 às 16:43~~

Disagreement between histopathological diagnosis of the preoperative and surgical specimens in endometrial adenocarcinomas

Mario ASB Piotto¹, Gustavo Focchi¹, Renato M Marques¹, Andressa MS Teixeira¹, Wagner J Gonçalves¹, Sergio M Nicolau¹[TB7]

1. Gynecological Oncology Discipline – Department of Gynecology.
Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina
(UNIFESP-EPM)

Corresponding author[TB8]

Sergio Mancini Nicolau

Head of Gynecological Oncology Discipline

Department of Gynecology. Federal University of São Paulo (UNIFESP-EPM)

Rua Napoleão de Barros, 608. Vila Clementino – São Paulo - SP

CEP: 04024-002. Brazil

Phone: (+55 11) [Sony Vaio9]98374-9735

E-mail: nicolausm.gineco@epm.br

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the agreement of pre-operative endometrial sampling with surgical specimens' histopathologic diagnoses and correlate with the impact on surgical management and survival of patients with endometrial adenocarcinomas.

Materials and Methods: Sixty-two patients treated for endometrial cancer at a University Hospital from 2002 to 2011 were retrospectively evaluated. The histopathology of pre-operative endometrial samples reviews and surgical specimen histopathological analysis were performed by the same pathologist team. Patients were submitted to hysterectomy, adjuvant treatment if necessary and clinical follow-up according to the Institutional protocol. Lesions were classified as endometrioid tumor (type 1) grade 1, 2, or 3 or nonendometrioid (type 2).

Results: The agreement between preoperative endometrial samples and surgical specimens is fair (Kappa: 0.40, $p < 0.001$). However, the agreement very significantly by tumor type and grade, where the higher concordance occur at higher grade (adenocarcionam grade 3 / type 2). The percentage of patients with lymph nodes affected were 19.2%, but significantly higher in patients with the disease of high degree compared to early stages. Despite of most of patients presenting disease remission or cure were early stages (90.5%), there were no statistical difference between those patients who had a misdiagnosis (11/16, 68.8%) compared to correct (25/33, 75.8%) in pre-operative endometrial sampling ($p = 0.605$).

Conclusion: Our findings corroborate with the literature and confirm the under staging of pre-operative endometrial sampling histopathological assessment, especially for lower grades endometrial tumors. Then, we suggest the pre-operative diagnosis should be complemented with other methods to better adjust the surgical planning.

Keywords: Cancer of the endometrium, Histopathological Diagnosis, Diagnostic method, Endometrial cancer surgery

INTRODUCTION

Endometrial cancer is the second most common gynecological malignancy and the fourth most common malignancy in women, representing 7% of cancer in women and the sixth cause of death by cancer in women. The estimates show around 60 thousand new cases and 12 thousand deaths during the year 2019 in the United States (Siegel et al. 2019). In Brazil, almost 7 thousand new cases were estimated for 2018 (INCA 2019). The survival rate after five years follow-up is 90% when the tumor is diagnosed in the early-stage, but it is only 30% if detected later (Watari et al. 2009). Abnormal vaginal bleeding is the initial symptom, with this, the diagnosis is done most in the early-stages of the disease (75% of patients - Gatta et al. 1998, Munstedt et al. 2004).

The tumor grading, defined by International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) since 1988 and revised in 2009, is based on histopathological analysis of surgical specimens; hysterectomy and bilateral adnexectomy procedure with pelvic and para-aortic lymph nodes dissections, and its involvement is a key point (Zaino 2009). However, the initial diagnosis is established by the histopathological analysis of endometrial biopsies (Leitao et al. 2009). The histological subtype and the grade of endometrial cancer are key factors related to the probability of disease spread and recurrence (Creasman et al. 1987, Morrow et al. 1991, Mariani et al. 2003, Cragun et al. 2005, Chi et al. 2008).

The total hysterectomy remains the standard treatment for the management of endometrial cancer (Benedet et al. 2000), whereas the benefit of systematic lymphadenectomy for women with early stage endometrial cancer is a matter of debate and is basically defined according to preoperative histopathological grade (Benedetti Panici et al. 2008, Astec study group et al. 2009, Uccella et al. 2009). Thus, it is imperative the accuracy of pre-operative histopathological analysis of endometrial biopsies as it directly affects the surgical management (Oakley and Nahhas 1989, Cooke et al. 2011).

Studies published since the 80's have demonstrated discordance between pre-operative endometrial sampling and surgical specimens histopathological analysis. Moreover, the discordance rates vary according with grades and other factors as method of sample collection (Oakley and Nahhas 1989, Soothill et

al. 1989, Jones 1999, Petersen et al. 2000, Leitao et al. 2008, Batista et al. 2016, Phelippeau et al. 2016, Garcia et al. 2017). Thus, the study of pre-operative endometrial sampling as a predictor of surgical specimen grading and its value on the surgical decisions and patient's prognosis is yet debating. This study aimed to evaluate the agreement of pre-operative endometrial sampling with surgical specimens' histopathologic diagnoses and correlate with the impact on surgical management and survival of patients with endometrial adenocarcinomas from our University Hospital.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective study carried out at the Gynecology Oncology Discipline of the Gynecology Department – Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil. The study was approved by the Ethics Committee of the UNIFESP (Prot. Number 103.266).

Patients

Consecutive patients treated for endometrial cancer during the period of 2002 to 2011 at the Gynecology Oncology Discipline of the Gynecology Department – Federal University of São Paulo (UNIFESP) were reviewed from a prospectively maintained patients database. Patients were referred to our service with a previous endometrial histopathological diagnosis. All women had endometrial sampling performed by hysteroscopy with biopsy or curettage and histopathological analysis. For the cases referred from other institutions, the police of our service were to review the biopsy specimens. These reviews were performed by an experienced pathologist team from our Institution, that also performed the surgical specimens histopathological analysis, as per routine of department protocol. Patients were submitted to hysterectomy and adjuvant treatment if necessary. The clinical follow-up of patients was done according to the Institutional protocol.

According to World Health Organization and the Royal College of Pathologists definitions for tumor cell type, lesions were classified as endometrioid (type 1) or nonendometrioid (type -2 mostly serous and clear cells). Endometrioid tumor was classified as grade 1, 2, or 3 according to FIGO, with the high grade corresponding to less-differentiated lesions. Preoperative no endometrial cancer samples could also be classified as atypical hyperplasia (29). We included 62 women who underwent hysterectomy due to endometrial carcinoma confirmed on histopathological analysis of the surgical specimen.

Data analysis

Cases were grouped by preoperative and surgical histopathology and the correlation between them was assessed. As the therapeutic approach and prognosis are similar, the patients presenting adenocarcinoma grade 1 and

atypical hyperplasia in the preoperative endometrial samples were grouped. The tumor type 2 and adenocarcinoma grade 3 were also grouped in the preoperative endometrial samples and surgical specimens for the analysis. The lymph nodes involvement and number were registered for each group as features incurring a higher risk of disease recurrence. The survival and clinical prognosis were also registered for each patient.

Continuous variables were described as mean and standard deviation and categorical as frequency and percentage. McNemar test was used to compare histopathological diagnosis on preoperative and surgical specimens. The Kappa correlation evaluated the agreement between preoperative and surgical specimens. Statistical analysis were performed using SPSS for windows version 18.0 (IBM Softwares) and p values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

We identified 62 cases that met our inclusion criteria. Most of patients had the preoperative endometrial sampling by hysteroscopy (60.0%), 18 were obtained by curetage and biopsy (32.7%) and 4 (7.3%) had missing endometrial sampling method. Table 1 summarizes the findings of the histopathological review of the preoperative endometrial samples and surgical specimens. The general agreement between preoperative endometrial samples and surgical specimens is low (Kappa: 0.40, p<0.001). However, we noted the agreement vary significantly by tumor type and grade, where the higher concordance occur at high-grade (grade 3 and type 2)

Table 1. Histopathological review of the cases grouped by preoperative endometrial samples and surgical specimens

<u>Preoperative endometrial samples</u>	<u>Surgical specimens</u>		<u>Adenocarcino ma grade 3 / Total type 2</u>
	<u>Adenocarcino ma grade 1</u>	<u>Adenocarcino ma grade 2</u>	

<u>Adenocarcinoma</u> <u>grade 1 or</u> <u>atypical</u> <u>hyperplasia</u>	<u>26 (60.5%)</u>	<u>12 (27.9%)</u>	<u>5 (11.6%)</u>	<u>43 (100%)</u>
<u>Adenocarcinoma</u> <u>grade 2</u>	<u>2 (25.0%)</u>	<u>4 (50.0%)</u>	<u>2 (25.0%)</u>	<u>8 (100%)</u>
<u>Adenocarcinoma</u> <u>grade 3 / type 2</u>	<u>1 (9.1%)</u>	<u>0 (0%)</u>	<u>10 (90.9%)</u>	<u>11 (100%)</u>

McNemar, p=0.0081

During the hysterectomy, the lymph nodes were excised in 61 patients and it were affected in 10 patients (19.2%). The Figure 1 describe the percentage of patients with positive nodes according to histopathological grade of the pré-operative endometrial sampling and surgical specimens.

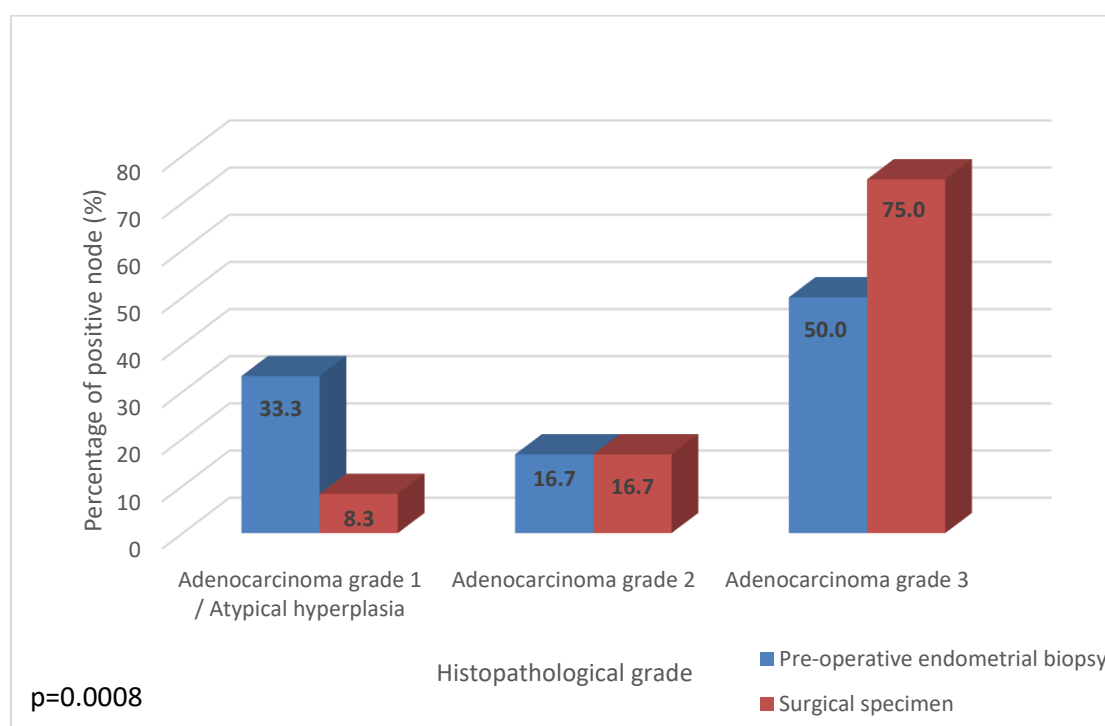


Figure 1: Percentage of patients with positive nodes according to histopathological grade of the pre-operative endometrial sampling and surgical specimens.

We obtained the follow-up 49 patients for a period that varied from 1 to 121 months (45.6 ± 31.9 months). From those, 20 were considered cured (32.7%), 20 had disease remission (40.8%), 2 had active disease or suffered disease recurrence (4.8%) and 11 died (22.4%). The percentage of patients with disease remission or cure according with the histopathological grade of the surgical specimens is described on Table 2.

Table 2. Percentage of patients with disease remission or cure according with the histopathological grade of the surgical specimens

<u>Histopathological grade of the surgical specimens</u>	<u>Disease remission or cure N (%)</u>
<u>Adenocarcinoma grade 1 or atypical hyperplasia</u>	<u>19/21 (90.5%)</u>
<u>Adenocarcinoma grade 2</u>	<u>13/15 (86.7%)</u>
<u>Adenocarcinoma grade 3 or tumor type 2</u>	<u>3/13 (23.1%)</u>
<u>Total of patients</u>	<u>36/49 (73.5%)</u>
<u>P=0.005</u>	

We also evaluated the rates disease remission or cure among the 49 patients [Sony Vaio10] with data about the follow-up, according to agreement or not of the pre-operative endometrial sampling and surgical specimens histopathology classification. The percentage of disease remission or cure was similar between those patients who had a misdiagnosis (11/16, 68.8%) compared to correct (25/33, 75.8%) in pre-operative endometrial sampling ($p=0.605$).

DISCUSSION

Pathological information of the pre-operative sampling is often used to stratify endometrial cancer based on low and high risk for lymphatic dissemination and prognosis, which guide the decision-making on surgical plan. Thus, the accuracy of the pre-operative histopathological assessment is imperative. Our findings showed the agreement between the pre-operative endometrial sampling and surgical specimens' histopathology is fair and the huge majority of samples misdiagnosed had a lower grade classification in pre-operative endometrial sampling. Our findings corroborate with other studies that also showed a fair agreement between histopathology assessment of pre-operative and surgical specimens in endometrial cancer (Wang et al. 2009, Batista et al. 2016, Visser et al. 2017), suggesting the pre-operative histological grade is not a good predictor of definitive diagnosis. Our and those outcomes suggest the patients treatment planning can be underestimated and impair the patient's prognosis.

On the other hand, the samples classified as adenocarcinoma grade 3 or type 2 had the higher agreement between pre-operative endometrial sampling and surgical specimens. Hence, at least for the worst prognosis patients, the higher accuracy of pre-operative endometrial sampling histopathology give us the correct information for the decision-making on surgical planning for the most of cases.

Despite of some authors (Kilgore et al. 1995, Cragun et al. 2005) and FIGO (Benedet et al. 2000) recommend surgical treatment of endometrial cancer include hysterectomy plus lymph node dissection of the pelvis and para-aortic areas for all histological grades and types of endometrial cancer, there are others (Benedetti Panici et al. 2008, Astec study group et al. 2009, May et al. 2010, Frost et al. 2017) that did not find benefits of lymph node dissection for patients with early disease. In our study, most of patients were submitted to lymph node dissection and we found around 20% of cases with lymph node involvement, which represent a higher percentage than other studies (Cragun et al. 2005, Chan et al. 2006, Lutman et al. 2006)[Sony Vaio11]. However, those with early disease presented lower incidence of lymph node involvement

and higher grades had higher incidence corroborating with the literature (Frost et al. 2017).

It is well established the patients prognosis and survival is directly associated to the tumor staging and lymph node involvement. We considered cured those patients without disease recurrence after 60 months follow-up and disease remission those patients without disease recurrence before completing 60 months follow-up. We found a significantly lower disease remission/cure for patients presenting adenocarcinoma grade 3 / type 2, alike to the literature findings (Kapucuoglu et al. 2008, van Hanegem et al. 2016). Also, the under staging of endometrial cancer did not affected the survival rates, probably due to the higher grades, and consequently worst prognosis patients, had greater agreement between pre-operative and surgical specimens histopathology assessment.

The retrospective design of our study is a limitation. Also, despite of all surgeries had been performed in the same Hospital, the surgeons were not the same and there were no clear rule to perform or not lymph node dissection in early stage tumors, which can be biased some results. Another pitfall is that the follow-up until 60 months was missed for most of patients and the survival analysis was compromised.

Faced to our and literature findings demonstrating the under staging of endometrial cancer in pre-operative endometrial sampling, other parameters can be considered for surgical planning. Magnetic resonance imaging to evaluate the myometrial invasion (Lee et al. 2017, Lucic et al. 2017), the tumor volume (Todo et al. 2013, Todo et al. 2013) and intraoperative staging estimation by the analysis of cryopreserved specimen analysis (Larson et al. 1996) can contribute to the surgical planning. In summary, our findings corroborate with the literature and confirm the under staging of pre-operative endometrial sampling histopathological assessment, especially for lower grades endometrial tumors. Then, we suggest the pre-operative diagnosis should be complemented with other methods to better adjust the surgical planning.

REFERENCES

Astec study group, H. Kitchener, A. M. Swart, Q. Qian, C. Amos and M. K. Parmar (2009). "Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study." Lancet **373**(9658): 125-136.

Batista, T. P., C. L. Cavalcanti, A. A. Tejo and A. L. Bezerra (2016). "Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma." Eur J Surg Oncol **42**(9): 1367-1371.

Benedet, J. L., H. Bender, H. Jones, 3rd, H. Y. Ngan and S. Pecorelli (2000). "FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology." Int J Gynaecol Obstet **70**(2): 209-262.

Benedetti Panici, P., S. Basile, F. Maneschi, A. Alberto Lissoni, M. Signorelli, G. Scambia, R. Angioli, S. Tateo, G. Mangili, D. Katsaros, G. Garozzo, E. Campagnutta, N. Donadello, S. Greggi, M. Melpignano, F. Raspagliesi, N. Ragni, G. Cormio, R. Grassi, M. Franchi, D. Giannarelli, R. Fossati, V. Torri, M. Amoroso, C. Croce and C. Mangioni (2008). "Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial." J Natl Cancer Inst **100**(23): 1707-1716.

Chan, J. K., M. K. Cheung, W. K. Huh, K. Osann, A. Husain, N. N. Teng and D. S. Kapp (2006). "Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients." Cancer **107**(8): 1823-1830.

Chi, D. S., R. R. Barakat, M. J. Palayekar, D. A. Levine, Y. Sonoda, K. Alektiar, C. L. Brown and N. R. Abu-Rustum (2008). "The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology." Int J Gynecol Cancer **18**(2): 269-273.

Cooke, E. W., L. Pappas and D. K. Gaffney (2011). "Does the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for endometrial cancer lead to increased discrimination in patient outcomes?" Cancer 117(18): 4231-4237.

Cragun, J. M., L. J. Havrilesky, B. Calingaert, I. Synan, A. A. Secord, J. T. Soper, D. L. Clarke-Pearson and A. Berchuck (2005). "Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer." J Clin Oncol 23(16): 3668-3675.

Creasman, W. T., C. P. Morrow, B. N. Bundy, H. D. Homesley, J. E. Graham and P. B. Heller (1987). "Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study." Cancer 60(8 Suppl): 2035-2041.

Frost, J. A., K. E. Webster, A. Bryant and J. Morrison (2017). "Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer." Cochrane Database Syst Rev 10: CD007585.

Garcia, T. S., M. Appel, R. Rivero, L. Kliemann and M. C. Wender (2017). "Agreement Between Preoperative Endometrial Sampling and Surgical Specimen Findings in Endometrial Carcinoma." Int J Gynecol Cancer 27(3): 473-478.

Gatta, G., M. B. Lasota and A. Verdecchia (1998). "Survival of European women with gynaecological tumours, during the period 1978-1989. EURO CARE Working Group." Eur J Cancer 34(14 Spec No): 2218-2225.

INCA. (2019). "Estatísticas de câncer." Retrieved 20/february/2019, 2019.

Jones, H. W., 3rd (1999). "The importance of grading in endometrial cancer." Gynecol Oncol 74(1): 1-2.

Kapucuoglu, N., D. Bulbul, G. Tulunay and M. A. Temel (2008). "Reproducibility of grading systems for endometrial endometrioid carcinoma and their relation with pathologic prognostic parameters." Int J Gynecol Cancer 18(4): 790-796.

Kilgore, L. C., E. E. Partridge, R. D. Alvarez, J. M. Austin, H. M. Shingleton, F. Nooijin, 3rd and W. Conner (1995). "Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling." Gynecol Oncol **56**(1): 29-33.

Larson, D. M., G. P. Connor, S. K. Broste, B. R. Krawisz and K. K. Johnson (1996). "Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer." Obstet Gynecol **88**(3): 394-398.

Lee, J. Y., Y. H. Kim, J. M. Lee, K. Kim, S. Kang, M. C. Lim, B. J. Kim, B. H. Lee and J. W. Kim (2017). "Role of preoperative magnetic resonance imaging and histological assessment in identifying patients with a low risk of endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group ancillary study." Oncotarget **8**(62): 106009-106016.

Leitao, M. M., Jr., S. Kehoe, R. R. Barakat, K. Alektiar, L. P. Gattoc, C. Rabbitt, D. S. Chi, R. A. Soslow and N. R. Abu-Rustum (2008). "Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma." Gynecol Oncol **111**(2): 244-248.

Leitao, M. M., Jr., S. Kehoe, R. R. Barakat, K. Alektiar, L. P. Gattoc, C. Rabbitt, D. S. Chi, R. A. Soslow and N. R. Abu-Rustum (2009). "Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma." Gynecol Oncol **113**(1): 105-108.

Lucic, N., D. Draganovic, S. Sibincic, V. Ecim-Zlojutro and S. Milicevic (2017). "Myometrium Invasion, Tumour Size and Lymphovascular Invasion as a Prognostic Factor in Dissemination of Pelvic Lymphatics at Endometrial Carcinoma." Med Arch **71**(5): 325-329.

Lutman, C. V., L. J. Havrilesky, J. M. Cragun, A. A. Secord, B. Calingaert, A. Berchuck, D. L. Clarke-Pearson and J. T. Soper (2006). "Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology." Gynecol Oncol **102**(1): 92-97.

Mariani, A., M. J. Webb, G. L. Keeney, G. Aletti and K. C. Podratz (2003). "Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure." Gynecol Oncol **89**(2): 236-242.

May, K., A. Bryant, H. O. Dickinson, S. Kehoe and J. Morrison (2010). "Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer." Cochrane Database Syst Rev(1): CD007585.

Morrow, C. P., B. N. Bundy, R. J. Kurman, W. T. Creasman, P. Heller, H. D. Homesley and J. E. Graham (1991). "Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study." Gynecol Oncol **40**(1): 55-65.

Munstedt, K., P. Grant, J. Woenckhaus, G. Roth and H. R. Tinneberg (2004). "Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment." World J Surg Oncol **2**: 24.

Oakley, G. and W. A. Nahhas (1989). "Endometrial adenocarcinoma: therapeutic impact of preoperative histopathologic examination of endometrial tissue." Eur J Gynaecol Oncol **10**(4): 255-260.

Petersen, R. W., J. A. Quinlivan, G. R. Casper and J. L. Nicklin (2000). "Endometrial adenocarcinoma--presenting pathology is a poor guide to surgical management." Aust N Z J Obstet Gynaecol **40**(2): 191-194.

Phelippeau, J., G. Canlorbe, S. Bendifallah, I. Naoura, M. Lefevre, M. Ballester and E. Darai (2016). "Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study." Surg Oncol **25**(4): 370-377.

Siegel, R. L., K. D. Miller and A. Jemal (2019). "Cancer statistics, 2019." CA Cancer J Clin **69**(1): 7-34.

Soothill, P. W., C. J. Alcock and I. Z. MacKenzie (1989). "Discrepancy between curettage and hysterectomy histology in patients with stage 1 uterine malignancy." Br J Obstet Gynaecol **96**(4): 478-481.

Todo, Y., H. J. Choi, S. Kang, J. W. Kim, J. H. Nam, H. Watari, A. Tamakoshi and N. Sakuragi (2013). "Clinical significance of tumor volume in endometrial cancer: a Japan-Korea cooperative study." Gynecol Oncol **131**(2): 294-298.

Todo, Y., H. Watari, K. Okamoto, H. Hareyama, S. Minobe, H. Kato and N. Sakuragi (2013). "Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer." Gynecol Oncol **129**(3): 472-477.

Uccella, S., K. C. Podratz, G. D. Aletti and A. Mariani (2009). "Re: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial." J Natl Cancer Inst **101**(12): 897-898; author reply 898-899.

van Hanegem, N., M. M. Prins, M. Y. Bongers, B. C. Opmeer, D. S. Sahota, B. W. Mol and A. Timmermans (2016). "The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **197**: 147-155.

Visser, N. C. M., C. Reijnen, L. Massuger, I. D. Nagtegaal, J. Bulten and J. M. A. Pijnenborg (2017). "Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis." Obstet Gynecol **130**(4): 803-813.

Wang, X., H. Zhang, W. Di and W. Li (2009). "Clinical factors affecting the diagnostic accuracy of assessing dilation and curettage vs frozen section specimens for histologic grade and depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma." Am J Obstet Gynecol **201**(2): 194 e191-194 e110.

Watari, H., T. Mitamura, M. Moriwaki, M. Hosaka, Y. Ohba, S. Sudo, Y. Todo, M. Takeda, Y. Ebina and N. Sakuragi (2009). "Survival and failure pattern of patients with endometrial cancer after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy." Int J Gynecol Cancer **19**(9): 1585-1590.

Zaino, R. J. (2009). "FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal." Int J Gynecol Pathol **28**(1): 1-9.